

**Diplomarbeit**

**Autonome Regulation bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, Adipositas, Übergewichtigen, Athletinnen und normalgewichtigen Kontrollpersonen**

eingereicht von

**Andreas Oberascher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Pathophysiologie und Immunologie**

**Institut für Physiologie**

**Human Research Insitut, Weiz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof- Dr. phil Maximilian Moser**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat Sandra Holasek**

Graz, am 19. November 2016

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16. November 2016

Andreas Oberascher eh.

## **Vorwort**

Mit dieser Diplomarbeit sollten, an der Schnittstelle von Medizintechnik, Medizin und Gesundheitsforschung, sowohl meine 2 absolvierten Studien (Biomedical Engineering und Humanmedizin) als auch meine persönlichen Interessen für Chronobiologie, Physiologie, Psychiatrie und Psychotherapie zusammenfließen.

Die Herzratenvariabilitätsmessung liegt genau in diesem Grenzbereich und eröffnet einen interessanten Blick auf die kardiovegetative Regulation und die Rhythmen des Lebens. Wie sich mögliche Gesundheits- und Schutzfaktoren wie Bewegung und Ernährung, aber auch psychiatrische Erkrankungen auf sie auswirken, wird in dieser Arbeit untersucht. Zusätzlich kommt der Aspekt der Mikrobiomforschung hinzu, der neue Perspektiven auf die Interaktion zwischen Darm und Gehirn in Form der Mikrobiom- Darm- Gehirn Achse beleuchtet.

Dies geschieht in einem biopsychosozialen Forschungskontext und in Kooperation mit dem Human Research Institut in Weiz.

Alle Abbildungen, Diagramme und Tabellen, die im Zusammenhang mit dem Chronocord und der Chronocardiographie stehen, unterliegen dem Urheberrecht des Human Research Instituts unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. phil Maximilian Moser, dem Hauptbetreuer dieser Diplomarbeit.

Mit dem Abschluss dieser Diplomarbeit geht eine sehr bereichernde und lehrreiche Studienzeit in Graz zu Ende. Die Zeit des Studiums war ein freier Lebensabschnitt mit viel Gestaltungsfreiraum und Entwicklungsmöglichkeiten.



**Der Grazer Uhrturm im Abendrot**

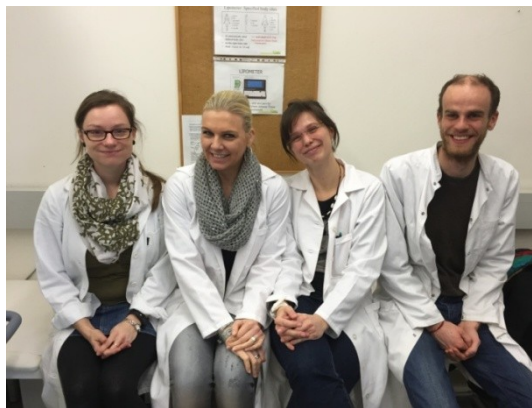
## Danksagungen

Vorab möchte mich bei Allen bedanken, die mich ermutigt haben, das Medizinstudium aufzunehmen und diesem Weg treu zu bleiben!

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. phil Maximilian Moser für die Betreuung der Diplomarbeit und die vielen anregenden, originellen und inspirierenden Gespräche. Zudem möchte ich mich bei Herrn Mag. Thomas Hassler und beim gesamten Team des Human Research Instituts für Geräte und Beratung bedanken.

Vielen Dank an meine Zweitbetreuerin Frau Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Sandra Holasek für ihre herzliche und offene Art und für die Konzeption und Leitung der Studie am Institut für Pathophysiologie. Zudem gilt mein Dank allen hilfsbereiten Mitarbeitern des Instituts für Pathophysiologie.

Für die Zusammenarbeit im Team möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Ass. Dr. Sabrina Mörkl, Frau MMag. Sonja Lackner und Frau Katharina Hammerl, MSc. bedanken.



**Das Team der ESAN Studie im Labor des Instituts für Pathophysiologie**

Ohne die Probandinnen, die sich für die Studie gemeldet haben, wäre die Durchführung nicht möglich gewesen: Vielen Dank!

Für die gesamte Studienzeit, möchte ich meinen Kollegen und Kolleginnen, meinen Mitbewohnern und Mitbewohnerinnen und meinen Freunden und Freundinnen danken, ganz besonders Manurishi Nanda und Klaus Schrefler für die vielen geistreichen und herzlichen Gespräche und die gemeinsamen Abende.

Meiner lieben Freundin Rosanna Vital will ich für ihre liebevolle Art und die motivierende Worte im Fertigstellungsprozess der Diplomarbeit danken.

Und zu guter Letzt will ich ganz besonders meine Eltern Maria und Hubert Oberascher, die mich sowohl finanziell als auch mental tatkräftig unterstützt haben, ein herzliches Dankeschön aussprechen! Ohne sie wäre es nicht möglich gewesen, beide Studien erfolgreich abzuschließen.

# **Zusammenfassung**

## **Ziel**

In der vorliegenden Diplomarbeit werden verschiedene Parameter der autonomen Regulation bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, Adipositas, Übergewichtigen, Athletinnen und Normalgewichtigen untersucht.

## **Methoden**

In der Studie sind nur weibliche Versuchspersonen eingeschlossen, da mit 95% in erster Linie Frauen von Anorexia nervosa betroffen sind. Das Mindestalter beträgt 18 Jahre und das Höchstalter 40 Jahre. Insgesamt wurden 78 Probandinnen rekrutiert, die in 5 Gruppen unterteilt wurden: 12 Patientinnen mit Anorexia nervosa, 17 Übergewichtige, 13 Adipöse, 19 Athletinnen und 17 normalgewichtige Kontrollpersonen. Aus 28 Stunden EKG Messungen wurden Parameter der autonomen Regulation errechnet und mit altersentsprechenden Normwerten aus einer Datenbank des Human Research Instituts verglichen. Zielgrößen waren die Herzrate, die Gesamtherzratenvariabilität, der Vagustonus, der vegetative Quotient, der Puls-Atemquotient, die Schlafdauer und die Schlafqualität. Diese wurden jeweils bei Tag und bei Nacht miteinander verglichen.

## **Ergebnisse**

Athletinnen zeigten eine erniedrigte Herzrate (12,5 Perzentile am Tag und 14,25 Perzentile in der Nacht) und eine erhöhte Gesamtvariabilität (86,75 Perzentile am Tag und 84,45 Perzentile in der Nacht). Sie hatten bei normalem vegetativem Quotienten sowohl einen erhöhten Vagustonus (85,05 Perzentile am Tag und 84,10 Perzentile in der Nacht) als auch einen erhöhten Sympathikotonus (85,40 Perzentile am Tag und 84,10 Perzentile in der Nacht). Adipöse wiesen in der Nacht eine erhöhte Herzrate (81,7 Perzentile) auf und zeigten sowohl am Tag (20,70 Perzentile) als auch in der Nacht (25,40 Perzentile) eine verringerte Gesamtherzratenvariabilität. Sie hatten am Tag einen erhöhten vegetativen Quotienten (73 Perzentile) und schliefen im Durchschnitt (Median 8 Stunden 50 Minuten) am längsten. Patientinnen mit Anorexia nervosa hatten in der Nacht eine verringerte Herzrate (29 Perzentile) und am Tag einen verringerten Sympathikotonus (17,70 Perzentile) und vegetativen Quotienten (27,7 Perzentile).

## **Diskussion**

Generell sind die Einflussfaktoren auf die vegetative Regulation sehr vielfältig und komplex. Der Einfluss von Bewegung auf die autonome Regulation konnte in der Studie eindeutig gezeigt werden. Der Zusammenhang von autonomer Regulation und Ernährungszustand zeigte sich ebenso, wobei die Veränderung der vegetativen Parameter als eine Folge der ernährungsassoziierten Erkrankungen wie Anorexia nervosa und Adipositas anzusehen ist.

**Schlagwörter:** Autonome Regulation, Herzratenvariabilität, Bewegung, Anorexia nervosa

# **Abstract**

## **Objective**

Different parameters of autonomic regulation were compared within patients with anorexia nervosa, athletes, obese, overweights and normal weight controls.

## **Methods**

As anorexia nervosa affects majorly woman, only female participants were included.

The age range was between 18 and 40 years. A total of 78 patients were recruited: 12 patients with anorexia nervosa, 17 overweights, 13 obese, 19 athletes and 17 normal weighted controls.

28 hour electrocardiography records were used to calculate autonomic parameters. These were compared to standard values of a database managed by the Human Research Institute. Heart rate, vagal tone, vegetative coefficient, vegetative activation, sleep quality and length of sleep were analysed and compared between daytime and night.

## **Results**

Athletes had a low heart rate (12,5 percentile in the daytime and 14,25 percentile at night) and an increased total heart rate variability (86,75 percentile in the daytime and 84,45 percentile at night). While the vegetative coefficient was in the average, sympathetic tone (85,05 percentile in the daytime and 84,10 percentile at night) and the vagal tone (85,40 percentile in the daytime and 84,10 percentile at night) were both increased. Obese participants had an increased heart rate at night (81,7 percentile) and a decreased total heart rate variability in the daytime (20,70 percentile) and at night (25,40 percentile). Patients with anorexia nervosa had bradycardia (29 percentile) at night. In the daytime, both, sympathetic tone (17,70 percentile) and the vegetative coefficient (27,7 percentile) were decreased.

## **Interpretation**

Heart rate variability is influenced by many factors and is embedded in a complex regulation circuit.

The influence of physical activity on autonomic regulation has been shown explicitly.

Body weight and nutrition seem to influence factors of autonomic regulation. Hence, the changes seen in autonomic parameters in patients with anorexia nervosa and obesity can be considered as a consequence of their illness.

**Key words:** autonomic regulation, heart rate variability, physical activity, anorexia nervosa

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung .....	11
1.1 Das vegetative Nervensystem.....	12
1.1.1 Das Mikrobiom und die Mikrobiom-Darm-Gehirn Achse.....	18
1.2 Chronobiologie .....	20
1.3 Schlaf .....	25
1.4 Stress .....	29
1.5 Bewegung und Sport.....	31
1.6 Ernährung.....	32
1.6.1 Adipositas .....	34
1.6.2 Anorexia nervosa.....	36
2 Material und Methoden .....	41
2.1 Studiendesign und Ablauf.....	41
2.2 Die Elektrokardiographie.....	43
2.3 Herzratenvariabilität .....	46
2.4 Hardware und Messvorgang .....	53
2.5 Das Chronocardiogramm .....	54
2.6 Anthropometrie .....	60
2.7 Statistik .....	61
3 Ergebnisse.....	62
4 Diskussion .....	76
5 Literaturverzeichnis .....	80
Anhang – CV .....	83

## **Glossar und Abkürzungen**

EKG – Elektrokardiografie

NSC – Nucleus suprachiasmaticus

FSH – Follikelstimulierendes Hormon

LH – Luteinisierendes Hormon

STH – Somatotrophes Hormon

BMI – Body Mass Index

TG – Triglycerid

HDL – high density Lipoprotein

LDL – low density Lipoprotein

EEG – Elektroenzephalogramms

REM – rapid eye movement

NREM – Non rapid eye movement

LJ – Lebensjahr

SSRI – Serotonin Wiederaufnahme Hemmer

ESAN – Energy Sensing and Eating Behaviour in Patients with Anorexia Nervosa, Obese, Athletes and Normal Weight Controls

LKH – Landeskrankenhaus

TNF – Tumor Nekrose Faktor

BRAC – Cycle – Basic Rest and Activity Cycle

HRV – Herzratenvariabilität

SDNN – Gesamtherzratenvariabilität

VQ – Vegetativer Quotient

HF – high frequency

LF – low frequency

VLF – very low frequency

RSA – respiratorische Sinusarrythmie

QPA – Puls-Atemquotient

SQ – Schlafqualität

Hz – Hertz

ATP – Adenosintriphosphat

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Das psychoneuroimmunologische Modell (1) .....	11
Abbildung 2 Aufbau und Verschaltung des vegetativen Nervensystems (aus Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen: Springer; 2007) (4) .....	13
Abbildung 3 Der Nervus vagus und seine Verschaltung zum Wrisberg-Ganglion.....	15
Abbildung 4 Nervus vagus, Plexus coeliacus und angrenzende Strukturen (5).....	16
Abbildung 5 Das Ganglion coeliacum und die unpaarige Äste des Vegetativums (5) .....	17
Abbildung 6 Das Ganglion coeliacum und die paarigen Äste des Vegetativums (5) .....	17
Abbildung 7 Die Mikrobiom-Darm-Gehirn Achse (10) .....	19
Abbildung 8 Pantha rei, Symbol einer zirkulär verlaufenden Zeit (Steinskulptur von Klaus Schrefler) .....	20
Abbildung 9 Hypnogramm mit Schlafphasen und Schlaftiefen (25) .....	27
Abbildung 10 Vegetative Antwort auf Stress (27) .....	30
Abbildung 11 Leistung in Abhängigkeit vom Stresslevel (28) .....	31
Abbildung 12 Epidemiologische Entwicklung der Adipositas in den USA seit 1991 (34) .....	35
Abbildung 13 Die Folgen der Anorexia nervosa können verheerend sein (Bild aus der „Nouvelle de Iconographie de la Salpetriere" aus dem Jahre 1900) (37).....	38
Abbildung 14 Typische EKG Morphologie .....	43
Abbildung 15 Supraventrikuläre Extrasystolen.....	44
Abbildung 16 Amplitudenmodulation der R Zacken durch die Atmung während des Tiefschlafs .....	45
Abbildung 17 EKG untertags im Vergleich zum EKG während des Tiefschlafs .....	45
Abbildung 18 Bei Einatmung steigt die Herzfrequenz, bei Ausatmung fällt sie ab.....	46
Abbildung 19 Die Herzfrequenz oszilliert mit der Frequenz der Atmung .....	47
Abbildung 20 10 Sekunden Rhythmik der Herzrate während dem Halten eines Vortrags. ....	48
Abbildung 21 10 Sekunden Rhythmik während einer Qi Gong Übung.....	49
Abbildung 22 1 Minuten Rhythmik während des REM Schlafs .....	49
Abbildung 23 Interaktionen des Nervus vagus mit dem Immunsystem (aus (44)).....	51
Abbildung 24 Herzratenvariabilität und die Darm-Gehirn Achse bei Stressbelastung (aus (44)) .....	52
Abbildung 25 Das Messgerät Chronocord .....	53
Abbildung 26 28 Stunden Chronocardiogramm einer Probandin .....	55
Abbildung 27 Zeitlicher Verlauf der Spektralanteile der Herzfrequenz mit Farbkodierung .....	56
Abbildung 28 Zeitlicher Verlauf von lnTOT, lnLF und lnHF .....	57
Abbildung 29 Zeitlicher Verlauf von lnLF (rot) und lnHF (blau).....	57
Abbildung 30 Zeitlicher Verlauf der Gesamtherzratenvariabilität und der respiratorischen Sinusarrhythmie.....	58
Abbildung 31 Zeitlicher Verlauf der Herzrate .....	58
Abbildung 32 Puls-Atemquotient im zeitlichen Verlauf.....	58
Abbildung 33 Boxplots der Perzentilwerte der Herzraten bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	65

Abbildung 34 Boxplots der Perzentilwerte der Gesamtvariabilität bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	66
Abbildung 35 Boxplots der Perzentilwerte des Vagustonus bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	67
Abbildung 36 Boxplots der Perzentilwerte des Sympathikotonus bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	68
Abbildung 37 Boxplots der Perzentilwerte des vegetativen Quotienten bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich.....	69
Abbildung 38 Boxplots der Puls-Atemquotienten bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	70
Abbildung 39 Boxplots der Perzentilwerte der Schlafqualität bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	71
Abbildung 40 Boxplots der Absolutwerte der Schlafdauer bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich .....	72
Abbildung 41 Herzrate als Funktion des Vagustonus bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich .....	73
Abbildung 42 Herzrate als Funktion von lnLF bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich .....	74
Abbildung 43 Herzrate als Funktion des vegetativen Quotienten VQ bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich .....	75

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation der Adipositas gemäß WHO Kriterien .....	34
Tabelle 2 Frequenzbereiche und Zuordnung intrinsischer Rhythmen.....	56
Tabelle 3 Probandinnen mit und ohne Extrasystolen .....	62
Tabelle 4 Medianwerte der Perzentile der Herzraten im Tag- Nachtvergleich.....	62
Tabelle 5 Medianwerte der Perzentile der Gesamtvariabilität im Tag- Nachtvergleich .....	63
Tabelle 6 Medianwerte der Perzentile der respiratorischen Sinusarrhythmie im Tag- Nachtvergleich.....	63
Tabelle 7 Medianwerte der Perzentile des Sympathikotonus im Tag- Nachtvergleich .....	63
Tabelle 8 Medianwerte der Perzentile des vegetativen Quotienten im Tag- Nachtvergleich .....	64
Tabelle 9 Medianwerte des Puls-Atemquotienten im Tag- Nachtvergleich.....	64
Tabelle 10 Medianwerte der Schlafdauer und der Schlafqualität.....	64

# 1 Einleitung

Um möglichst viele Aspekte von Gesundheit und Krankheit zu berücksichtigen und eine ganzheitliche Zugangsweise zu ermöglichen, wird in der Lehre der Medizinischen Universität Graz als Rahmentheorie das biopsychosoziale und neuerdings auch erweitert das biopsychosoziospirituelle Modell angewendet.

Erkenntnistheoretisch geht es von einer Einheitswirklichkeit von Materie und Geist, Leib und Seele, Soma und Psyche aus und versucht sich damit von den klassischen Kategorien von psychosomatisch und nicht psychosomatisch zu lösen. Ein Vorgang, wie zum Beispiel ein Gedanke oder ein Gefühl, hat dabei sowohl einen materiellen als auch einen immateriellen Aspekt. Die Vorgänge spielen sich parallel auf mehreren Ebenen ab, wobei höhere Systemebenen emergente Eigenschaften aufweisen. Hierbei werden Grundkonzepte der Systemtheorie in das biopsychosoziospirituelle Modell mit eingebunden.

Mit diesem Modell soll es gelingen, immer den Menschen in seinen vielfältigen Zusammenhängen zu erfassen und ihn auf biologischer, psychologischer, sozialer und spiritueller Ebene zu verstehen. Krankheit entsteht in diesem Modell immer dann, wenn der Organismus nicht mehr im Stande ist, sich selbst zu regulieren. Gesundheit beschreibt genau diese autoregulative Kompetenz. Es wird auch besonderer Wert darauf gelegt, nicht nur Krankheit zu verhindern, sondern auch Gesundheit zu fördern.

In Bezug auf Wissenschaft und Forschung bedeutet es, dass nicht nur Risikofaktoren sondern auch Schutzfaktoren untersucht und parallel möglichst viele Ebenen (ökosozial, biologisch, psychologisch, spirituell) gemessen werden.

Dem psychoneuroimmunologischen Modell dient im Rahmen der biopsychosozialen Forschung ein systemorientierter Ansatz zur Untersuchung angrenzende physiologischer Systeme und deren Wechselwirkungen.(1)

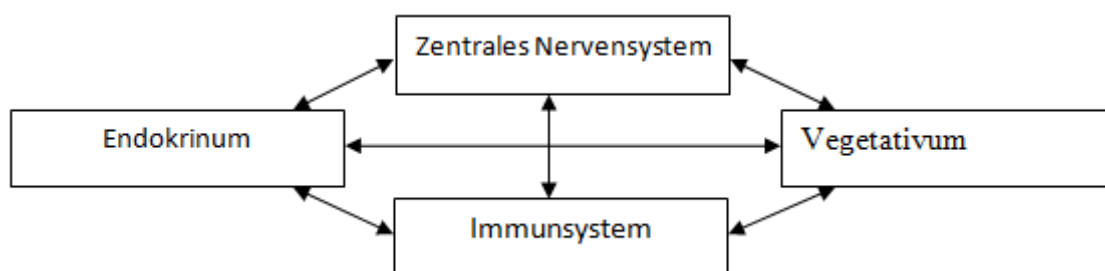


Abbildung 1 Das psychoneuroimmunologische Modell (1)

In der vorliegenden Diplomarbeit besteht ein starker Fokus auf dem vegetativen Nervensystem. Die Erkenntnisse stehen aber in engen Zusammenhang mit den angrenzenden zentralen Nervensystem, dem Endokrinum und dem immunologischen System.

## ***1.1 Das vegetative Nervensystem***

„Die weise Benutzung des vegetativen Systems wird einmal den Hauptteil der ärztlichen Kunst ausmachen“ (2)

*H. E. Hering*

### **Allgemein**

Das vegetative Nervensystem und das neuroendokrine System sorgen für die Anpassung des inneren Milieus an die Anforderungen und Belastungen der Innen- und Außenwelt. Beispiele für solche Belastungen sind Nahrungsmangel, Wassermangel, verschiedene Klimazonen, Aufenthalt in großen Höhen oder emotionaler Stress. Dieses Regel- und Ausgleichssystem arbeitet dabei sehr präzise und stellt die Systemgrößen im Sinne der Homöodynamik ein.(3) Die Regelung erfolgt nicht über Absolutwerte und ist in aller Regel unbewusst, das heißt der willentlichen Kontrolle nicht zugänglich.

Beim vegetativen Nervensystem sind es der sympathische und der parasympathische Ast, die in ihrer antagonistischen Wirkung das Fließgleichgewicht der Vitalfunktionen erhalten. Kommt die vegetative Regulation ins Ungleichgewicht, äußern sich Symptome wie Nervosität, Schlafstörungen, Krämpfe und Probleme des Herzkreislaufsystems (siehe 2.3). Beim Diabetes Mellitus degenerieren vegetative Fasern durch metabolische Schädigung was zu deren Dysfunktion (Neuropathie) und in Folge zu Schmerzen und veränderter Sinnesempfindung führt. Infektionen können regulatorische Zentren im Hypothalamus nachhaltig schädigen.(4)

### **Anatomie und Physiologie des vegetativen Nervensystems**

Das vegetative Nervensystem wird in einen zentralen und einen peripheren Anteil untergliedert:

Im zentralen Nervensystem sind die regulatorischen Zentren des vegetativen Nervensystems im Hirnstamm und in Kerngebieten des Hypothalamus lokalisiert.

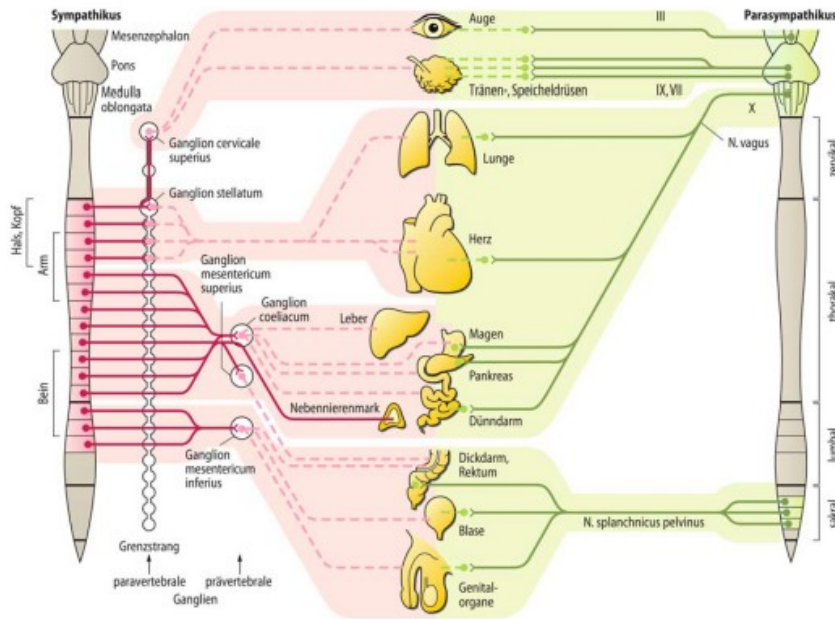
Wichtige Gebiete sind hierbei:

- Vaguskerne
- Olivenkerne
- Nucleus tractus solitarii
- Kaudale Raphekerne
- Sympathische Zentren des Hypothalamus

Der Hypothalamus integriert dabei die Information des vegetativen Systems und stellt eine Brücke zum neuroendokrinen und zum limbischen System dar.

Im peripheren vegetativen Nervensystem unterscheidet man zwischen dem Sympathikus, dem Parasympathikus und dem enterischen Nervensystem.

Abbildung 2 zeigt den die Innervationsgebiete des Sympathikus und des Parasympathikus.



**Abbildung 2 Aufbau und Verschaltung des vegetativen Nervensystems (aus Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen: Springer; 2007) (4)**

Die vegetativen Ganglien befinden sich außerhalb des zentralen Nervensystems. Neurone vor den Ganglien werden als präganglionär und Neurone, die zu den Erfolgsorganen führen, als postganglionär bezeichnet.

Präganglionär dient sowohl beim Sympathikus als auch beim Parasympathikus Acetylcholin als Transmittersubstanz. Beim Parasympathikus ist auch die postganglionäre Transmittersubstanz Acetylcholin.

Beim Sympathikus wird postganglionär, mit Ausnahme der Schweißdrüsen, Noradrenalin, dessen Wirkung an Adrenorzeporen vermittelt wird, ausgeschüttet.

Acetylcholin wird rasch in den synaptischen Spalt abgegeben, daher wirkt der Parasympathikus sehr schnell. Der Vagusschlag ist eine schnelle parasympathische Reaktion, die reflektorisch zum Herztod führen kann.

Noradrenalin verbleibt länger im synaptischen Spalt, daher wirkt der Sympathikus langsamer als der Parasympathikus.

## Sympathikus

Das sympathische Nervensystem entspringt dem Brustmark sowie dem oberem Lendenmark. Die sympathischen Ganglien liegen mit Ausnahme einiger Neurone der Beckenorgane organfern.

Entwicklungsgeschichtlich ist die Nebennierenrinde als größtes Paraganglion aus dem sympathischen Grenzstrang hervorgegangen. Sie ist eine umgewandelte postganglionäre Struktur, deren zweites Neuron eine neuroendokrine Zelle ist, die ihre Transmitter direkt ins Blut abgibt.

Das sympathische Nervensystem innerviert die glatte Muskulatur der Gefäße, Eingeweide, Haare, Lunge, Pupillen und des Herzmuskels sowie die exokrinen Drüsen der Verdauung,

des Speichels und der Schweißsekretion. Außerdem werden Fettzellen, die Nierentubuli und das lymphatische Gewebe innerviert. (4)

Bei Aktivierung des Sympathikus werden zahlreiche physiologische Prozesse in Gang gesetzt: Generell wird im Sinne einer „fight or flight“ (Angriff- oder Fluchtreaktion) Energie vom Organismus bereitgestellt (ergotrophe Stoffwechsellage) um die Leistungsbereitschaft zu steigern. Dafür wird die Durchblutung von Lunge, Gehirn und Muskulatur erhöht und der Blutdruck und die Herzfrequenz gesteigert. Die Bronchien werden erweitert um die Sauerstoffaufnahme zu optimieren. Die Blutglukose wird durch Glykolyse in der Leber erhöht und die Pupillen erweitern sich. Gleichzeitig werden Fortpflanzungs- und Verdauungsorgane ruhiggestellt.

Die Sympathikusaktivierung geschieht grundsätzlich im Dienste der Anpassung an die Außenwelt und führt zur Desynchronisierung des Organismus.

### **Parasympathikus**

Der Parasympathikus entspringt dem Hirnstamm und dem Sakralmark und schaltet organnah auf die Erfolgsorgane um.

Das parasympathische Nervensystem innerviert:

- die inneren Augenmuskeln
- die Tränen- und die Speicheldrüsen
- die Lunge und die Vorhöfe des Herzens
- die Drüsen des Gastrointestinaltrakts und die Ausscheidungsorgane
- die Sexualorgane und die glatte Muskulatur mit Ausnahme der Arterien der Geschlechtsorgane, der Klitoris und der Schamlippen (4)

Bei der Aktivierung des Parasympathikus im Sinne einer „rest and digest“ (Entspannungs- und Verdauungsreaktion) passiert im Prinzip genau das Gegenteil wie bei der Sympathikusaktivierung. Die Leistungsbereitschaft geht zurück und der Organismus schaltet in eine aufbauende, tropotrophe Stoffwechsellage um. Die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und der Blutdruck werden gesenkt und der Muskeltonus herabgesetzt.

Die Peristaltik des Darms nimmt zu und die enterale Drüsensekretion steigt.

Der Körper kann sich regenerieren. Immunologische Prozesse werden angeregt und Selbstheilungskräfte aktiviert.

Die Parasympathikusaktivierung passiert im Sinne der Anpassung an die Innenwelt und es kommt zur Synchronisation biologischer Rhythmen.

### **Vegetative Regulation der Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz ist in ein komplexes Netzwerk an dem Kreislauf, Atmung, Temperaturhaushalt, Stoffwechsel und psychomentele Regelkreise beteiligt sind, eingebunden. Sie liegt beim Erwachsenen zwischen 60 und 80 Schlägen pro Minute.

Die intrinsische Herzfrequenz liegt bei 120 Schlägen pro Minute.

Diese Eigenfrequenz wird in Ruhe im menschlichen Organismus mit einem vegetativen Tonus nach unten geregelt.

Die vegetative Regulation der Herzfrequenz wird sowohl über den Sympathikus als auch über den Parasympathikus vermittelt.

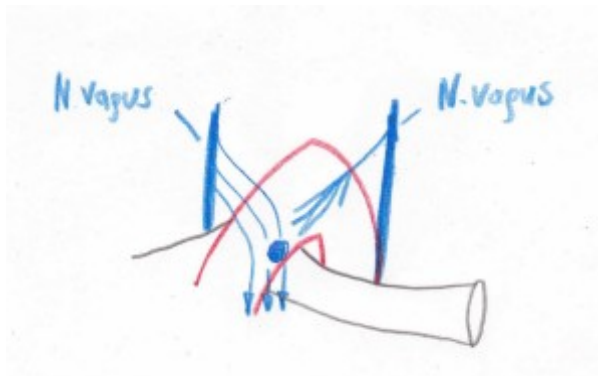
Der Sympathikus wirkt auf das Herz:

- positiv chronotrop (erhöht die Herzfrequenz)
- positiv inotrop (erhöht die Kontraktilität)
- positiv dromotrop (erhöht die Überleitungsgeschwindigkeit)
- positiv bathmotrop (die Reizschwelle wird gesenkt)
- positiv lusidotrop (erhöht Relaxationsgeschwindigkeit)

Der Parasympathikus hingegen wirkt:

- negativ chronotrop (verringert die Herzfrequenz)
- negative dromotrop (verringert die Überleitungsgeschwindigkeit)

Abbildung 3 zeigt die Äste des Nervus vagus und seine Verschaltung zum Herz über das Ganglion cardiacum magnum (Wrisberg-Ganglion).(5)



**Abbildung 3 Der Nervus vagus und seine Verschaltung zum Wrisberg-Ganglion**

## Darmnervensystem

Das enterische Nervensystem ist ein in Darmmuskulatur eingelagertes Geflecht aus Nervenzellen. Es besteht aus dem Plexus myentericus zwischen Ring und Längsmuskelschicht und dem Plexus submucosus in der Submukosa.

Zusätzlich sind Schrittmacherzellen, die sogenannten Cajalzellen, vorhanden.

Das enterische Nervensystem hat folgende Aufgaben:

- Steuerung der Verdauung
- Regulation von Transport, Resorption und Sekretion
- Regulation des gastrointestinalen Blutflusses
- Immunologische Funktionen

Es funktioniert auch ohne Einfluss von Rückenmark und Gehirn. Wird ein Stück Darm freigelegt, so kontrahiert dieses autonom mit einer Periodendauer von etwa 60 Sekunden (siehe 2.3).

Das enterische Nervensystem kann durch Modulation von Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst werden. Die anatomischen Bezüge sind in Abbildung 4 dargestellt.

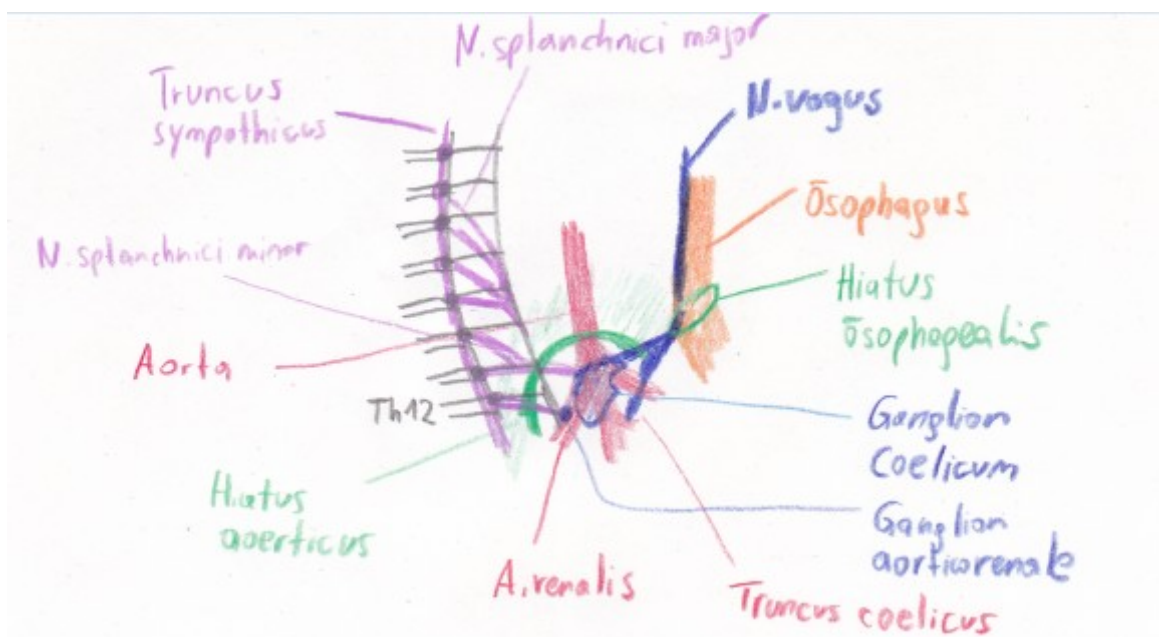


Abbildung 4 Nervus vagus, Plexus coeliacus und angrenzende Strukturen (5)

Der Nervus vagus zieht dorsal des Ösophagus Richtung Abdomalregion und kommuniziert dort mit dem größten vegetativen Ganglion, dem Ganglion coeliacum.

Abbildung 5 zeigt das Ganglion coeliacum mit den unpaarigen Ästen des vegetativen Nervensystems von ventral mit Bezug zum Oberbauch.

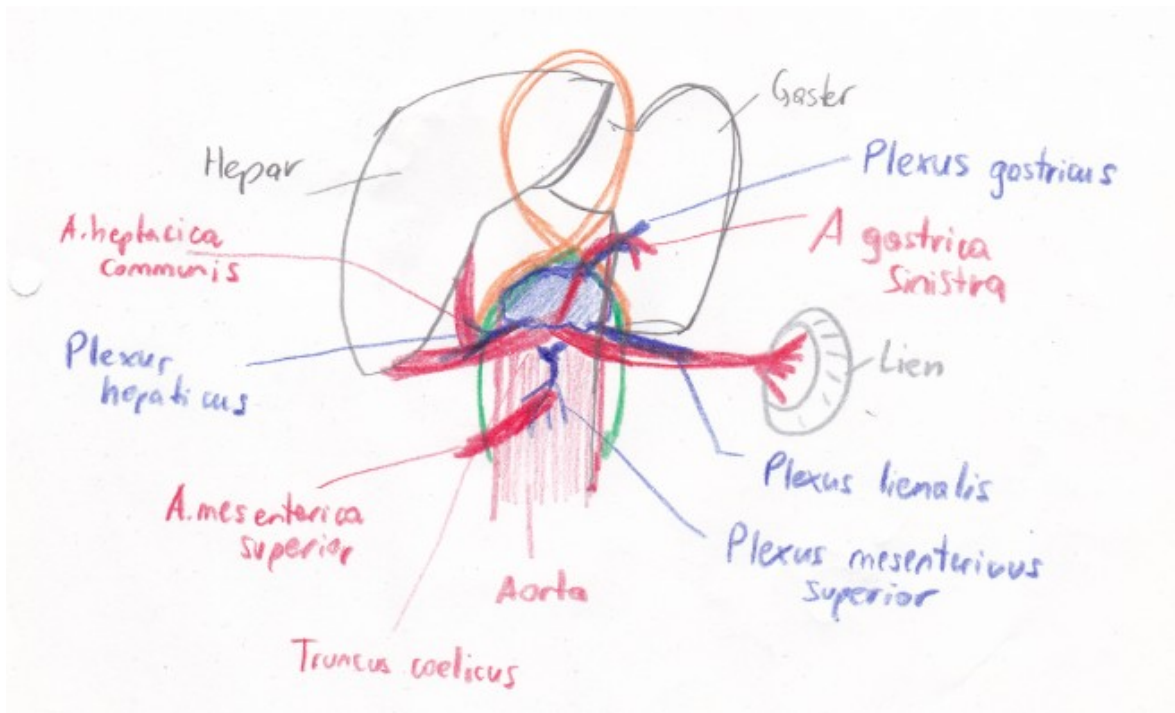


Abbildung 5 Das Ganglion coeliacum und die unpaarige Äste des Vegetativums (5)

Abbildung 6 zeigt das Ganglion coeliacum mit den paarigen Ästen des vegetativen Nervensystems von ventral mit Bezug zum Oberbauch.

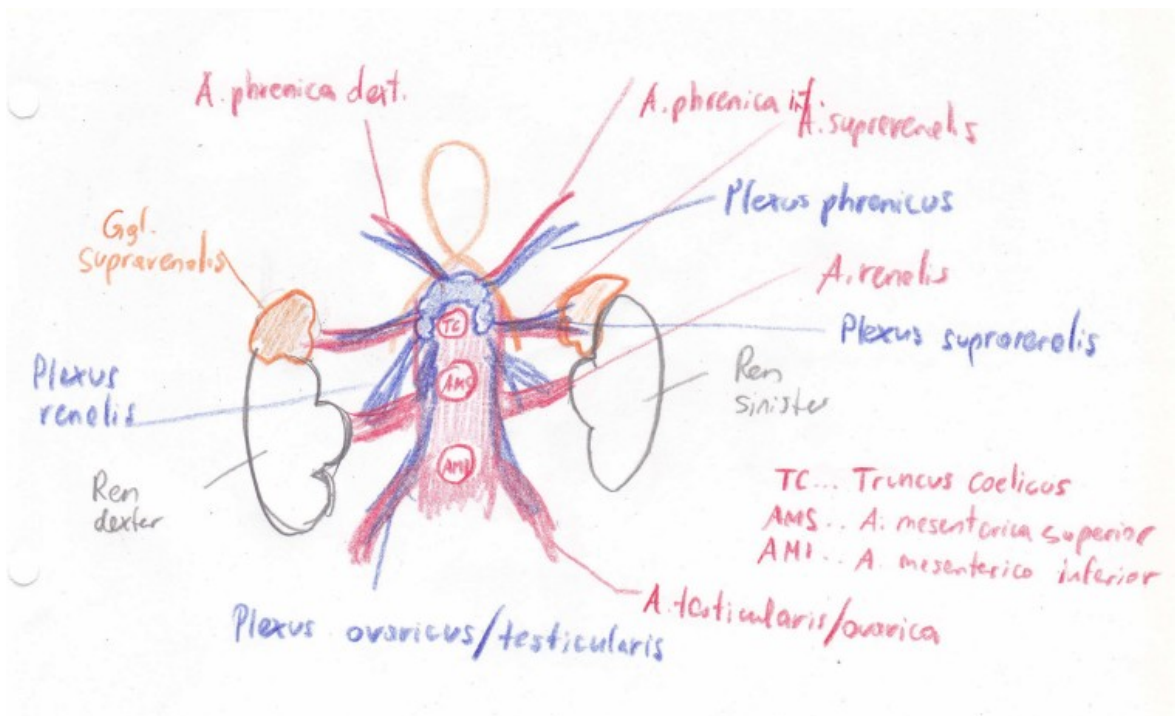


Abbildung 6 Das Ganglion coeliacum und die paarigen Äste des Vegetativums (5)

Die Wechselwirkungen des vegetativen Nervensystems mit dem Mikrobiom des Gastrointestinaltrakts werden im folgenden Kapitel beschrieben.

### 1.1.1 Das Mikrobiom und die Mikrobiom-Darm-Gehirn Achse

*Jede Krankheit beginnt im Darm*

*- Hippocrates*

Der Mensch bildet ein komplexes Ökosystem, an dem eine Vielzahl von Bakterien beteiligt sind. Sie bevölkern die Schnittstellen zur Umwelt (Haut, Mund, Sexualorgane, Gastrointestinaltrakt) und beeinflussen physiologische und psychologische Prozesse.

Die Gesamtheit aller Organismen am Menschen wird als Mikrobiom bezeichnet. (6)

Der menschliche Körper enthält etwa zehnmal so viele Bakterien wie Körperzellen, 70% dieser Bakterien befinden sich im Dickdarm. Die Besiedlungsdichte nimmt beim Menschen von kaudal nach kranial ab. Es gibt eine Art humanes Kernmikrobiom des Menschen, die Diversität und Zusammensetzung unterscheidet sich jedoch abhängig von Umweltfaktoren. (7)

Gerät die menscheigene Darmflora aus dem Gleichgewicht, spricht man von einer sogenannten Dysbiose.

Diese kann durch folgende 4 Faktoren begründet sein

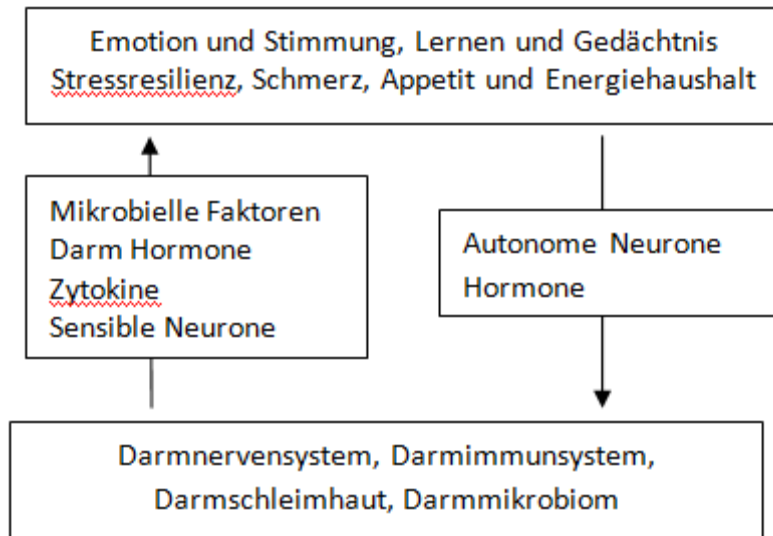
- Zu viele Pathobionten
- Verringerte Biodiversität
- Verlust von Schlüsselstämmen
- Normale Funktion des Mikrobioms geht verloren

(8)

Zahlreiche Erkrankungen könnten mit einer mikrobiellen Dysbalance im Darm im Zusammenhang stehen: Neben chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Allergien, Diabetes mellitus und Adipositas könnte das Mikrobiom auch Einfluss auf die Stimmung nehmen. (9) Es produziert Serotonin und Dopamin und wird deshalb in Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen wie beispielsweise der Depression intensiv beforscht. (10)

Das Mikrobiom des Gastrointestinaltrakts kommuniziert mit dem zentralen Nervensystem über die sogenannte Mikrobiom – Darm – Gehirn Achse (siehe Abbildung 7). Der Nervus vagus stellt das neurale Bindeglied zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Mikrobiom des Gastrointestinaltrakts dar. (11) Die Kommunikation erfolgt bidirektional, wobei etwa 80 % der Fasern des Nervus vagus afferent sind. Diese werden unter anderem über Glutamat stimuliert. (12) (13) (14)

Neben dem vegetativen Nervensystem sind viele andere endokrinologische und immunologische Kommunikationswege zwischen dem Mikrobiom und dem ZNS bekannt.



**Abbildung 7 Die Mikrobiom-Darm-Gehirn Achse (10)**

Viele Nährstoffe dienen dem Mikrobiom als Prä- bzw. Probiotika. Ernährungstherapeutische Interventionen erscheinen daher sinnvoll und könnten die Mikrobiom – Darm – Gehirn Achse und somit oben genannte Erkrankungen beeinflussen (15) (16). Beispielsweise ergeben sich so neue therapeutische Möglichkeiten für psychiatrische Erkrankungen (17) durch Veränderung der Ernährung oder Psychobiotika, die antidepressive und anxiolytische Wirkungen entfalten (18).

Die Häufigkeit und Funktion gewisser Bakterienstämme im Darm variiert im Tagesrhythmus. So vollzieht die Darmflora von Mäusen in hellen Tagesphasen Entgiftungsfunktionen, während sie in der dunklen Phase des Tages im Dienste der Nahrungsverwertung und des Energiehaushalts steht. (19)

Der systematischen Untersuchung von solchen zeitabhängigen und wiederkehrenden biologischen Prozessen widmet sich das Forschungsfeld der Chronobiologie.

## 1.2 Chronobiologie

### Allgemeines

Die Chronobiologie untersucht die zeitliche Struktur von Organismen und die Charakteristiken biologischer Rhythmen.

Biologische Rhythmen sind in allen Spezies, vom Einzeller bis zum Menschen, ausgeprägt. Sie zeigen sich auf verschiedenen Systemebenen, von der Genexpression bis zum Verhalten. (20) Auch Umweltbedingungen ändern sich in wiederkehrender Weise, sodass das Entstehen endogener Rhythmen evolutionsbiologisch auch im Sinne der Anpassung an die Umwelt verstanden werden kann. Auch wenn die Chronobiologie anfangs belächelt wurde, haben sich ihre Grundannahmen mittlerweile in vielen wissenschaftlichen Untersuchungen bestätigt. Mittlerweile betätigen sich Physiologen, Mediziner, biomedizinische Techniker, Molekularbiologen, Mathematiker und andere Fachleute mit dieser Disziplin. (3, 21)



**Abbildung 8 Pantha rei, Symbol einer zirkulär verlaufenden Zeit (Steinskulptur von Klaus Schrefler)**

Erste dokumentierte Beobachtungen stammen aus dem 18. Jahrhundert: Es wurde beobachtet, wie die Pflanze *Mimosa* ihre Blätter tagesrhythmisch öffnete und wieder schloss. Gustav Kramer postulierte später eine innere Uhr bei Zugvögeln.

Die experimentelle Chronobiologie ist eine sehr junge Wissenschaft.

Sie beginnt im 20. Jahrhundert. Unter der Leitung des Physiologen und Mediziners Jürgen Aschoff wurden 300 Versuchspersonen, unter ihnen vorwiegend Studierende, 3 bis 4 Wochen in einen Atombunker in Andechs in der Nähe von München gesperrt.

Sie lebten in Dunkelheit und waren von allen externen, umweltbedingten Rhythmen abgeschnitten. Durch diese Entkopplung konnte die innere Uhr untersucht werden.

Es stellte sich heraus, dass der endogene Tagesrhythmus nicht 24 Stunden, sondern im Mittel zwischen 24,7 und 25,2 Stunden lag. Der Tag wurde sozusagen länger, weshalb man seither von circadianer Rhythmik spricht. Hatte sich der Rhythmus bei den Versuchspersonen auf diese Periodendauer eingependelt, so blieb dieser auch stabil. (3, 21)

Aschoff führte daraufhin den Begriff des Zeitgebers ein. Er nahm an, dass das circadiane System durch äußere Zeitgeber moduliert wird. Der wichtigste Zeitgeber ist Licht.

Dies konnte später auch bestätigt werden. Um das Jahr 2000 wurden spezielle Ganglienzellen in der Retina entdeckt, die für die Synchronisierung des circadianen Systems zuständig sind. Durch ihre Erregung wird die Ausschüttung des somnogenen Melatonins aus der Zirbeldrüse gehemmt. Die physiologische Wirkung des Lichts ist von der Dauer, der Intensität und den spektralen Eigenschaften abhängig.

Neben Licht kann auch Nahrung als Zeitgeber für das Verdauungs- und Stoffwechselsystem fungieren. Nahrung kann nur in der Wachphase aufgenommen werden und die Nahrungsaufnahme hat erhebliche Auswirkungen auf die vegetative Situation. Man geht davon aus, dass nach Nahrungsaufnahme und Sekretion der Verdauungssäfte über endokrinologische Wege periphere Oszillatoren angeregt werden.

Ebenso kann das soziale Umfeld die biologische Rhythmik des Menschen beeinflussen. Wohngemeinschaften oder die Partnerschaft können als sozialer Zeitgeber fungieren und Schul- oder Arbeitszeiten circadiane Rhythmen modulieren. (20)

Der Nucleus suprachiasmaticus (NSC) koordiniert die inneren Rhythmen. Er ist der zentrale Koordinator und die Schaltstelle zwischen Außen- und Innenwelt. Zeitgeber synchronisieren Innen- und Außenwelt miteinander.

Periodische Vorgänge laufen aber in jeder einzelnen Zelle ab. Über sogenannte Clockgene (wie zB PER1, PER2, und CYC) werden diese gesteuert und sind über immunologische, endokrinologische und nervale Kommunikationswege und Rückkoppelungen in das Zeitsystem des Menschen eingebunden. (3, 21)

### **Hierarchie biologischer Rhythmen**

Biologische Organismen schwingen in mehreren Dimensionen und gleichzeitig mit unterschiedlichen Frequenzen. Die biologischen Rhythmen werden anhand der Periodendauer eingeordnet. Lange Rhythmen werden entsprechend der Periodendauer und kurzweilige entsprechend der Funktion bezeichnet. Langsame Rhythmen haben Bezug zum Kosmos, kurze Rhythmen nicht. Es entsteht eine Rhythmushierarchie.(22)

### **Infradiane Rhythmik**

Alle Rhythmen, die eine Periodendauer länger als einen Tag haben, werden als infradiane Rhythmen bezeichnet. Ihr kosmischer Bezugspunkt ist die Sonne.

Mehrjährige Rhythmen sind zum Beispiel Populationsrhythmen von Pflanzen und Tieren. Viele physiologische Größen wie beispielsweise die Herzfrequenz oder die Körpertemperatur ändern sich im Jahresverlauf.

Die Menstruation der Frau folgt einem Monatsrhythmus von 28 Tagen und war ursprünglich an den Mond gekoppelt. Im Menstruationszyklus ändern sich Basaltemperatur, Pulsfrequenz, Kraft und Empfindung. Auch beim Mann folgt das spektrale Helligkeitsempfinden einer mensuellen Rhythmik.

Zircaseptane Rhythmen zeigen sich zum Beispiel beim elektrischen Hautwiderstand. 7 Tage ist die allgemeine Periodendauer von Regenerationszyklen. (3, 22)

Die circadiane Rhythmik wird durch die Eigenrotation der Erde getaktet.

So gut wie alle physiologischen, endokrinologischen und immunologischen Größen folgen einem Tagesverlauf. Das follikelstimulierende Hormon (FSH), das luteinisierende Hormon (LH), Testosteron und Katecholamine steigen in den frühen Morgenstunden. Ebenso der Blutdruck und die Herzrate.

Am späten Vormittag erreichen Aldosteron und Angiotensin ihre Höchstwerte und die Blutdicke ist maximal. Das Kurzzeitgedächtnis funktioniert am späten Vormittag, das Langzeitgedächtnis am frühen Nachmittag am besten.

Zwischen Mittag und frühem Abend steigen Gastrin, Insulin und Renin an. Die Durchblutung im Verdauungstrakt sinkt in den frühen Nachmittagsstunden auf ein Minimum. Die Schweißabsonderung ist am Nachmittag am höchsten und die Körpertemperatur steigt ebenso bis zum Abend hin an.

Am frühen Abend sind Triglyceride (TG) und Cholesterin im Blut erhöht und die Aktivität der Leber erreicht ihren Höhepunkt. Alkohol wird zu dieser Zeit am besten abgebaut.

In den Abendstunden sinken bei Gesunden der Blutdruck und die Herzfrequenz wieder ab.(21)

### **Ultradiane Rhythmik**

Der sogenannte Basic Rest and Activity Cycle (BRAC- Cycle) beschreibt einen Rhythmus der Aktivität von 90 Minuten der eine Regenerationsphase von 30 Minuten folgt. Diese Rhythmik wurde von Psychologen erstmals bei Naturvölkern beobachtet und hat seine neurale Grundlage in der Pons und der Medulla oblongata.

Der Atemrhythmus besteht aus Inspirations- und Expirationsphase und liegt beim Erwachsenen bei 12 bis 15 Atemzügen pro Minute.

Die Herzfrequenz liegt beim Erwachsenen durchschnittlich bei 60 bis 80 Schlägen pro Minute. Im Tiefschlaf sind beim Gesunden Atem- und Herzfrequenz im Verhältnis von 1:4 aufeinander abgestimmt. Dieses 1:4 Verhältnis im koordinierten Zustand setzt sich auch zur Blutdruckrhythmik (etwa 0,1 Hertz) und von dieser weiter zur Durchblutungsrhythmik (etwa 0,0167 Hertz) fort (siehe 2.3).

Auch die Qualitäten und Formen der Rhythmen variieren mit der Wellenlänge.

Langwellige Rhythmen wirken eher auf hormoneller Ebene und sind Pendelschwingungen. So zeigt das Stoffwechselsystem eine frequenzstabile, aber amplitudenvariable Rhythmik. Im Nervensystem zeigen sich amplitudenstabile, aber frequenzvariable Kipp- und Relaxationsschwingungen.

Im dazwischenliegenden Herz-Kreislaufsystem ist der Schwingungscharakter eine Mischform aus Kipp- und Pendelschwingung.(22)

Neben den Krankheitsbildern, die auf die räumliche Struktur der Materie Bezug nehmen, können zeitbezogene Erkrankungen entstehen.(3)

Sie äußern sich in Veränderungen des dynamischen Funktionierens des Körpers. Veränderung in Frequenz, Amplitude oder Wellenform können dabei Ausdruck einer zeitbezogenen Erkrankung sein. Es können zusätzlich pathologische Periodizitäten (wie zB Muskelfibrillationen) auftreten oder gewisse Rhythmen (wie beispielsweise beim Apnoe-Syndrom) ganz wegfallen.(1)

Je nach Präferenz bezüglich der Organisation von Schlaf und Aktivität unterscheidet man Chronotypen. Die Morgentypen, sogenannte Lerchen, sind Frühaufsteher, und Abendtypen, sogenannte Eulen, sind tendenziell nachtaktiv. Die Zeitpunkte von Maxima und Minima physiologischer Größen, Einschlaf latenz und Schlafbedürfnis unterschieden sich je nach Typus. (3) Bei Lerchen ist der Kortisolanstieg in den Morgenstunden steiler als bei Eulen. Zumeist liegt keine Reinform sondern eine Mischform vor und es gibt lebenszeitliche Veränderungen sowie Geschlechterunterschiede.

Die Andechser Bunkerexperimente legen nahe, dass es bei gewissen Menschen auch eine endogene Neigung zu einem biphasischen Rhythmus gibt. Dafür sprechen erhöhte Müdigkeit sowie Konzentrationseinbrüche kurz nach Mittag, die zum Bedürfnis nach einem Mittagsschlaf führen.(21)

Die Erbllichkeit des Chronotypus liegt bei 44 bis 47%.

Die Adaptation der inneren Uhr ist grundsätzlich möglich, wird jedoch, in aller Regel, während der Umstellung von Müdigkeit und Erschöpfung begleitet. Dies wird als „Jetlag“ bezeichnet. Der Chronotypus kann auch soziale Auswirkungen haben. Morgentypen sind weniger tolerant gegenüber Schichtarbeit und chronotypologische Unterschiede in der Partnerschaft können Konflikte provozieren.

Der Mensch hat sich im Laufe der Zeit zunehmend aus seiner rhythmischen Zeitordnung herausgelöst. Diese Desynchronisation ist für ihn zu einem potentiellen Krankheitsrisiko geworden. Viele Berufe (Piloten und Pilotinnen, Stewards und Stewardessen, Pfleger und Pflegerinnen, Ärzte und Ärztinnen, Schichtarbeiter und Schichtarbeiterinnen in der Industrie) sind durch ihre Arbeitszeiten einem chronischen Jetlag unterworfen. So wurde in der Nurse Health Langzeitstudie festgestellt, dass Schichtarbeit zu erhöhter Krebsrate führt. Pflegefachfrauen, die über 30 Jahre in Nachtschichten arbeiteten, hatten dabei ein um 36% erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung hierfür ist, dass durch mangelnde Ausschüttung von Melatonin die Östrogensuppression unterbleibt, wodurch das Wachstum östrogeninduzierter Tumore, wie dem Mammakarzinom, stimuliert werden kann. (23)

Auch gewisse klassische Krankheitsbilder sind durch biologische Rhythmen beeinflusst.

Am frühen Nachmittag treten die meisten Perforationen von Magenuzera, am frühen Abend die meisten Perforationen von Darmulcera auf. Spannungskopfschmerzen treten ebenso vermehrt am Abend auf.

Rheumatische Schübe sind am Morgen am Häufigsten.

Da der Sympathikotonus und somit die Herzfrequenz und der Blutdruck am Vormittag steigen, treten zu dieser Tageszeit die meisten Herzinfarkte und Insulte auf.

Auch die Symptome der Depression sind oft morgens am stärksten.

Sie sind als Morgentief bekannt. Ebenso treten Depressionen gehäuft im Winter auf.

Im Allgemeinen sind psychische Erkrankungen oft mit Schlafstörungen oder circadianen Rhythmusstörungen vergesellschaftet. Die Störungen der circadianen Rhythmen können direkt Dysbalancen in Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalinhaushalt auslösen.

Umgekehrt können chronobiologische Veränderungen (zum Beispiel Jetlag, Schichtarbeit, Insomnie, Schlafentzug, gestörte Tagesstruktur) depressive Episoden triggern. (21)

Chronobiologische Aspekte sind sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie zu beachten. Pharmakotherapeutisch soll die Gabe von Arzneistoffen die circadiane Rhythmik mit ihrer Metabolisierungskinetik berücksichtigen. So ist die Effektivität bei Chemotherapie vom Zeitpunkt der Abgabe abhängig, ebenso das Nebenwirkungsprofil.

In der Tanztherapie und in der Musiktherapie spielen Rhythmen explizit eine therapeutische Rolle. Rhythmen können erlebt und kreativ gestaltet werden.

In der Musiktherapie können Analogien zwischen biologischen Rhythmen und Musik gefunden und erlebt werden. Durch Modulation der eigenen Atmung und Stimme können Resonanz und Kohärenzerleben gefördert werden.(3)

Bettenmann, Bonin, Fruhwirth, Cysarz und Moser haben gezeigt, dass das Sprechen von Hexametern zu einer Verbesserung der autonomen Balance und zur Harmonisierung von Atem- und Kreislaufrhythmik führt (24).

Die Heileurythmie und die rhythmische Massage sind weitere rhythmusfördernde Maßnahmen der anthroposophischen Medizin.

### **Bewusstsein und Prävention**

Rhythmische Lebensführung und Rhythmushygiene sind ein wichtiger Bestandteil der Gesundheitsförderung. Sie sind ein Schutzfaktor und erhöhen die Stressresilienz.

Die Reflexion über die eigenen Rhythmen kann das Bewusstsein über die eigene innere Uhr fördern und somit Einsicht in die eigene Zeitgestalt geben.

Die Chronokardiographie (siehe 2.5) kann diesen Prozess unterstützen.

Die Wissenschaft der Chronobiologie hat sich parallel und in enger Zusammenarbeit mit der Schlafforschung und Schlafmedizin entwickelt.

## 1.3 Schlaf

### Einleitung

Wir verbringen etwa ein Drittel unseres Lebens mit Schlaf.

Neugeborene schlafen bis zu 16 Stunden, ein gesunder Erwachsene zwischen 7 und 8 Stunden. Die Schlafdauer verkürzt sich im Laufe des Lebens, wobei mit Eintritt ins Schulalter eine abrupte Reduktion der durchschnittlichen Schlafdauer stattfindet.

Durchschnittlich schlafen Erwachsene zwischen 5-10 Stunden, normalerweise in der Nacht.

Die durchschnittliche Schlafdauer hat sich seit Anfang des letzten Jahrhunderts um 2 Stunden verkürzt. Dies ist unter anderem durch längere Arbeitswege, früheren Arbeitsbeginn und den abendlichem Fernsehkonsum zu erklären.

Die verkürzte Schlafdauer ist ein Risikofaktor für die Gesundheit.

Bei einer Schlafdauer unter 6 Stunden erhöht sich das Risiko an Diabetes mellitus, Adipositas oder dem metabolischen Syndrom zu erkranken.

Neben der durch gesellschaftliche Rahmenbedingungen und Lebensstil verkürzten Schlafdauer, leiden die Menschen gehäuft unter subjektiven Schlafstörungen wie Ein- und Durchschlafstörungen. 5-50% der Menschen geben an, an Symptomen der Insomnie zu leiden. Aber auch zu viel Schlaf schädigt den Organismus. Bei einer durchschnittlichen Schlafdauer von über 8 Stunden steigt die Gesamtmortalität an.

Letztlich ist aber die optimale Schlafdauer eine individuelle Größe. (21)

Warum wir schlafen ist letztlich noch nicht mit Sicherheit geklärt. Es finden jedenfalls Vorgänge der Restauration und der physischen und psychischen Regeneration statt.

Der Schlaf hat emotional-stabilisierende Funktion und es kommt zur Konsolidierung von Gedächtnisinhalten.

Während des Schlafs befindet sich der Organismus in einem tropotrophen Zustand, es werden Reserven aufgebaut. Der Schlaf ist idealerweise überwiegend vagoton und es finden vielfache neuroendokrinologische und immunologische Vorgänge statt.

### Chronobiologie des Schlafes

Am späten Abend beginnt die Epiphyse Melatonin auszuschütten. Melatonin wirkt somnogen und ist der Taktgeber für den Schlaf.

Das somatotrophe Hormon (STH) wird in der ersten Nachthälfte gebildet und führt zum Wachstum von Immunzellen. Leukozyten sind gegen Mitternacht in großer Zahl vorhanden: die Immunabwehr ist hochaktiv. Das immunsuppressive Kortison hat zu diesem Zeitpunkt seinen Tiefstand. Generell wirken das somatotrope Hormon, Prolaktin und Melatonin immunsupportiv. Sie erreichen kurz nach Mitternacht ihr Maximum.

Ebenso eosinophile Zellen. Körpertemperatur und Lungenfunktion erreichen nach Mitternacht ihren Tiefstand. Die Häufigkeit von Asthmaanfällen steigt in dieser Zeit an und die Vigilanz ist minimal. Die meisten Geburten finden gegen 3 Uhr morgens statt.

Das Kortisol ist in der ersten Nachthälfte minimal und steigt dann bis zum Morgen hin wieder an. Gegen 5 Uhr beginnt der Organismus den Übergang von Schlaf auf Tag

vorzubereiten. Blutdruck und Puls steigen langsam an und der morgendliche Stoffwechsel beginnt.(21)

Zwischen Schlaf und immunologischen und endokrinologischen Prozessen besteht ein bidirektionaler Zusammenhang. Gestörter Schlaf kann mit neuroendokrinen Veränderungen einhergehen und Erkrankungen können das Schlafprofil beeinflussen.

Vermindertem Somatotrophes Hormon ist mit einer Reduktion der totalen Schlafdauer und fragmentiertem Schlaf assoziiert. Im normalen Schlaf überwiegt die zellulär dominierte Immunantwort. Bei gestörtem Schlaf wird diese in Richtung humorale Immunantwort verschoben. Das immunsuppressive Adrenalin ist bei Gesunden in der Nacht generell reduziert. Bei chronischer Stressüberlastung bleibt die Nachtabenkung aus.

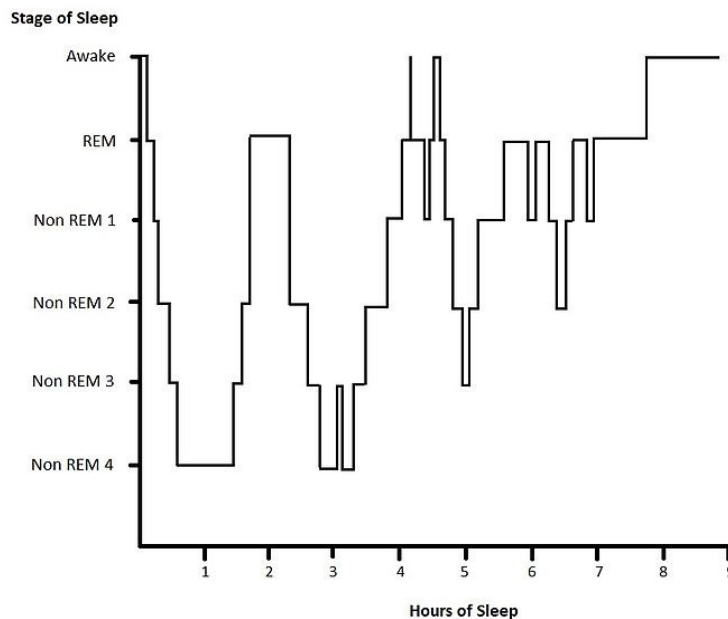
Bei Depressionen kommt es zu unspezifischen Veränderungen der Schlafarchitektur.

Die Einschlaf latenz wird höher, die Schlafkontinuität geringer und der Tiefschlafanteil wird reduziert. Insgesamt wird der Schlaf bei Depressiven im Gegensatz zu Gesunden im Laufe der Nacht tiefer. Dies erklärt das für die Depression typische Morgentief. (21)

Die neurale Regelung des Schlafes findet im Stammhirn statt. Die Klassifikation des Schlafes kann mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) erfolgen. Dieses beruht auf Potentialänderungen im Cortex cerebri. Die Einteilung der Schlafphasen anhand von Arousalzuständen des Gehirns wurde erstmals von Allan Rechtschaffen und Anthony Kales im Jahre 1968 publiziert.

Demnach wird ein REM Schlaf von einem Non REM Schlaf unterschieden. REM steht dabei für „rapid eye movement“. In dieser Phase bewegen sich die Augäpfel rasch, die Skelettmuskulatur ist maximal entspannt und die Hirnaktivität erhöht. Die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und der Blutdruck steigen. Lernprozesse, Informationsverarbeitung und Stressbewältigung werden angekurbelt. Es kommt zur Verfestigung emotionaler Erlebnisse.

Demgegenüber steht der NREM Schlaf. Der NREM Schlaf wird in 4 Stadien unterschiedlicher Schlaftiefe unterteilt. Stadium I und II beschreiben Leichtschlaf- und Stadium III und IV Tiefschlafphasen. Abbildung 9 zeigt ein Hypnogramm mit REM und NREM Anteilen, die in ihrer zeitlichen Abfolge die Schlafarchitektur ergeben.



**Abbildung 9 Hypnogramm mit Schlafphasen und Schlafstiefen (25)**

Physiologisch gibt es keine diskreten Grenzen zwischen den Schlafphasen, sondern es findet ein kontinuierlicher Übergang statt.

Kinder haben einen prozentuell höheren Anteil an REM Schlaf, ältere Menschen verbringen mehr Zeit im Stadium II des NREM Schlafs und weniger Zeit im Tiefschlaf.

Normalerweise nimmt im Laufe der Nacht der NREM Schlaf ab und REM Schlaf zu.

Die Vorstellung, es würde nur während REM Phasen geträumt, hat sich mittlerweile revidiert. Es gibt auch Träume in NREM Phasen.

### **Messung von Schlaf**

Für die Messung von Schlafverhalten und Schlafqualität werden Fragebögen und apparativ-technische Methoden eingesetzt.

Die Polysomnographie ist die im Schlaflabor am häufigsten eingesetzte apparativ-technische Methode und umfasst ein Elektroenzephalogramm, Elektrokardiogramm, Elektromyogramm, Elektrokulogramm, die Messung der Atembewegungen, Atemfluss an Mund und Nase, Extremitätenbewegungen, Pulsoxymetrie und den arteriellen Blutdruck. Durch die Verkabelung und die störenden Einflüsse im Schlaflabor sind die Messungen oft mit einer Verzerrung im Vergleich zur normalen Schlafsituation behaftet.

Im Vergleich dazu erfasst die Aktigraphie körperliche Bewegungen. So kann auf Schlaf - Wach Zyklen unter normalen Bedingungen und somit eine Objektivierung von Schlafstörungen erfolgen. Sie ist einfacher und billiger aber ungenauer.

Wie am Tag, zeigt sich auch im Schlaf ein spezifisches Muster vegetativer Aktivierungen. Es entsteht eine rhythmische Wiederholung von Aktivität und Erholung, die bei einem Gesunden zu einer inversen Ausprägung des BRAC– Cycle (siehe 1.2) führt. Dabei besteht ein Zyklus aus etwa 90 Minuten Ruhe und 30 min Aktivität. Während einer Nacht werden

bei ausreichender Schlafdauer 5 bis 6 solcher Zyklen durchlaufen. Während Tiefschlafphasen kommt es zu einer Synchronisation biologischer Rhythmen. Diese wird über den Nervus vagus vermittelt.

Mittels Herzratenvariabilitätsmessung (siehe 2.5) können diese vegetativen Veränderungen gemessen werden und eine Beurteilung der Schlafqualität und Schlafarchitektur erfolgen.(3)

Bei Störungen des Schlafverhaltens oder zur allgemeinen Gesundheitsförderung werden folgende Regeln zur Verbesserung der Schlafhygiene empfohlen:

- Rhythmische Tagesgestaltung
- Bettliegezeit auf 8 Stunden beschränken
- Keinen Mittagsschlaf über 45 Minuten halten
- 3 Stunden vor dem Zubettgehen keinen Alkohol mehr konsumieren
- Nach 15:00 anregende Getränke wie Kaffee, Tee oder Cola meiden
- Vor dem Schlafengehen nicht Fernsehen oder am Computer arbeiten
- Zubettgehrituale einführen (Atemtechniken, Tagebuch schreiben um Tagesereignisse zu reflektieren)
- Das Bett nur für Schlaf und sexuelle Aktivitäten nutzen
- Bei nächtlichem Aufwachen keine Nahrungsaufnahme und keine helles Licht
- Heiße Bäder mit Lavendel oder Rosenöl fördern den Schlaf
- Leichte entspannte körperliche Tätigkeiten vor dem Schlafen sind förderlich
- Schlaffördernde Atmosphäre im Zimmer schaffen (Dunkelheit und eher kühle Temperaturen) (26)

## 1.4 Stress

Als Stress wird im Allgemeinen ein spezielles Syndrom aus unspezifischen Veränderungen innerhalb eines biologischen Systems bezeichnet. Es ist eine komplexe Reaktion des Organismus mit Gedanken, Kognitionen und psychophysiologischen bzw. psychoneuroendokrinen Reaktionen. Sie entsteht in der Regel in Folge der Bewertung ob eine Situation gefährlich ist oder nicht. (21)

Hans Selye definierte den Begriff „Stress“ erstmals 1936 in der Lehre des Adaptationssyndroms und unterteilte die Stressreaktion in 3 Phasen:

### 1. Alarmreaktion:

- Aktivierung hirneigener Stresszentren (Hypothalamus, Stammhirn)
- Aktivierung des Sympathikus
- Aktivierung des Nebennierenmarks (Ausschüttung von Adrenalin)
- Aktivierung der Nebennierenrinde (Ausschüttung von Cortisol. Das Cortisol schützt vor den schädlichen Wirkungen des Adrenalins)

### 2. Widerstandsphase:

- sekundäre Aufrechterhaltung des Alarmzustandes unter energetischen Verlusten
- chronisch erhöhter Cortisolspiegel führt zu Gedächtnisproblemen und Lernschwierigkeiten
- Deaktivierung von Keimdrüsen
- Gewichtszunahme

Wenn keine Erholung eintritt, kommt es zur

### 3. Erschöpfung :

- Energiebereitstellungsprobleme (Ausbrennen des Organismus – Burn Out)
- Zusammenbruch des Immunsystems: Es können Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen, Asthma, Infarkte, Tumorerkrankungen etc.) zumeist am Ort des geringsten Widerstands ausbrechen. (27)

Abbildung 10 zeigt die zeitliche Dynamik des vegetativen Nervensystems in Bezug auf anhaltende Stressreize.

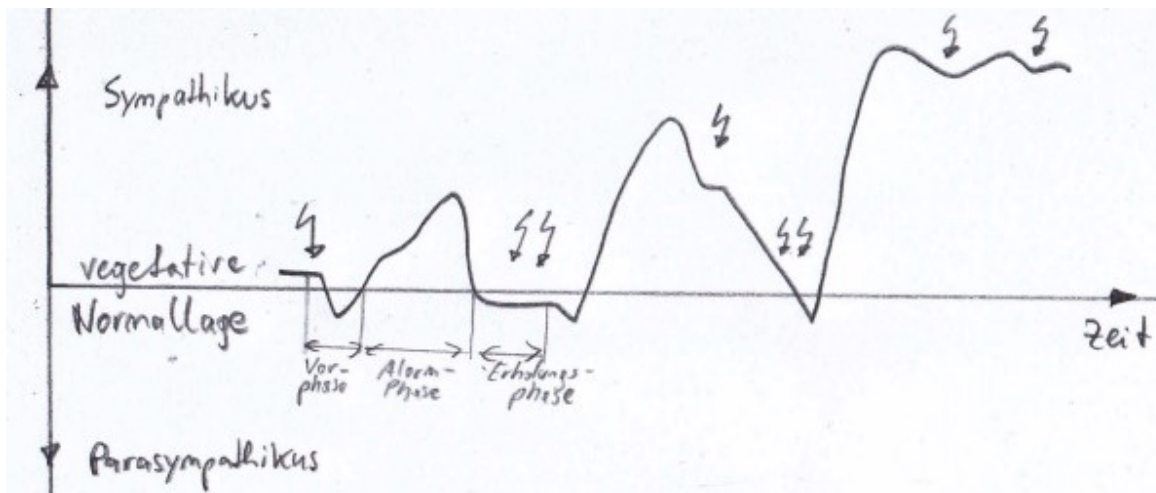


Abbildung 10 Vegetative Antwort auf Stress (27)

Chronische Stressbelastung führt zu einer Verschiebung des sympathikovagalen Quotienten in Richtung Sympathikotonus (siehe 2.3) und hat Einfluss auf die innere Uhr und somit auf die biologische Rhythmik. Bei anhaltender Überlastung kommt es zur Veränderung der Frequenzen hin zu ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz. Bleibt die Überlastung erhalten, gehen die biologischen Rhythmen oft ganz verloren.

#### Langzeitfolgen von Stress sind:

- Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Osteoporose
- Magen-Darmbeschwerden
- Rücken- und Nackenschmerzen
- Schwindel, Tinnitus, Migräne
- Somatoforme Beschwerden
- Schmerzen: funktionelle Schmerzsyndrome, vor allem Kopfschmerzen
- Depression
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Angsterkrankungen
- Sucht

Stress kann körperlich (durch Verletzungen, Schmerz, Kälte oder Wärme, Lärm) oder psychisch (durch Angst, Leistungsdruck, Mobbing am Arbeitsplatz) verursacht sein.

Bei negativem Distress wird aufgrund von Anspannung und Belastung in erster Linie Adrenalin und Hydrocortison synthetisiert. Die Herzfrequenz steigt und der Organismus desynchronisiert. Beim positiven Eustress bleibt der Organismus im Rhythmus und es werden Sexualhormone und Endorphine ausgestoßen. Eustress führt zu Gelassenheit und Wohlbefinden.(3, 27)

Abbildung 11 zeigt die Beziehung zwischen Leistung und Stresslevel. Es ergibt sich eine Glockenkurve mit Distress und Eustressbereichen. Die optimale Leistung kann im Eustress erbracht werden.

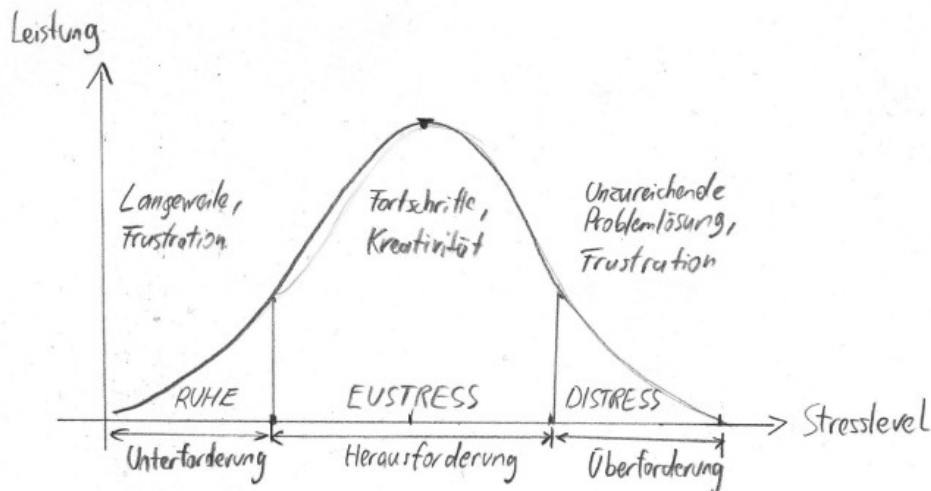


Abbildung 11 Leistung in Abhängigkeit vom Stresslevel (28)

Neben exogenem Stress durch psychische und physische Belastungen, kann es auch zu einer endogenen Stressreaktion, dem oxidativen Stress, kommen: Hierbei führt eine Kaskade von freien Radikalen zur Lipidperoxidation und somit zur Zellschädigung und zum Zelltod. (27)

## 1.5 Bewegung und Sport

### Allgemeines

Regelmäßige körperliche Aktivität und Bewegung senken die Gesamtsterblichkeit und haben insgesamt einen positiven Effekt auf die Gesundheit. Dies gilt unabhängig von genetischen Faktoren und Geschlecht.

Was passiert wenn wir uns nicht bewegen, wurde im Rahmen der Weltraumforschung und experimentellen Inaktivierung untersucht: Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und Sauerstoffaufnahme nehmen ab und es kommt zu Muskelatrophie, Osteoporose, erhöhter Ödemneigung und Pneumonien. (29)

Durch Bewegung und Sport werden folgende physiologische Parameter beeinflusst:

Das Gesamtkörpergewicht und viszerale Fett wird reduziert und es kommt zum Anstieg des Grundumsatzes. Der Spiegel von LDL und TG kann verringert und der von HDL erhöht werden. Die Insulinsensitivität steigt.

Es kommt zum Anstieg von Muskelmasse und Muskelkraft, der Mitochondriengröße, dem Myoglobingehalt und der Triglycerid- und Glykogenspeicherung im Muskel. Gleichzeitig sinken ATP Verbrauch in Ruhe und der Laktatspiegel.

Beim Herz kommt es zur Dilatation und Hypertrophie des Herzmuskels.

Der Blutdruck fällt, die Baroreflexsensitivität steigt und bei gleicher Belastung ist der Adrenalin- und Kortisolspiegel verringert.

Im Gefäßsystem kommt es zum Remodeling und zu einer verbesserten Endothelfunktion.

Das Blutvolumen und die absolute Erythrozytenzahl steigen an, der Hämatokrit nimmt ab.

Das Atemvolumen, die Respirationsfläche, das Durchblutungsvolumen und die alveokapilläre Diffusionskapazität steigen.

Auch wird die antioxidative Abwehrkapazität und die Funktion der immunkompetenter Zellen gesteigert. Dadurch kommt es seltener zu Atemwegsinfekten.

Durch Bewegung sind kognitive Gehirnfunktionen und altersbedingte Rückbildungserscheinungen positiv beeinflussbar. Die Plastizität des Gehirns steigt und Nervenwachstumsfaktoren angeregt. (29)

Nach dem Sport binden freie Fettsäuren an Albumin. Dadurch wird Tryptophan, das davor an Albumin gebunden war, frei und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Dies führt zu Wohlempfinden.(30) Außerdem kommt es zur Freisetzung endogener Opioide (Enkephaline) die euphorisierend und schmerzlindernd wirken. Durch aerobe dynamische Arbeit kann die Auswirkung von Stress verringert werden.(29)

So hat Ausdauersport bei folgenden Krankheitsbildern einen präventiven Effekt:

- Hypertonie, Arteriosklerose, Peripher arterielle Verschlusskrankheit
- Koronare Herzkrankheit Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ 2
- Tumorerkrankung (Colon und Mammakarzinom)
- Psychosomatische Krankheitsbilder
- Demenz

Um die Leistung bei körperlicher Aktivität zu messen, kann eine Ergometrie am Fahrradergometer oder Laufband durchgeführt werden.

Die Dynamik der Herzfrequenz, die maximale Sauerstoffaufnahme oder der Laktat Spiegel im Blut sind für das Leistungsmonitoring gebräuchlich.

Der Energieverbrauch während der Belastung wird in Kilokalorien angegeben.

Bei sportlicher Aktivität werden unterschiedliche Energiereserven verbraucht, abhängig von der Sportart, Dauer und Intensität der Belastung, Trainingszustand und Trainingszyklus und der Ernährungsweise.(31)

## **1.6 Ernährung**

Die Ernährung deckt den für alle Lebensvorgänge notwendigen Energiebedarf und ist einer der wichtigsten Faktoren für Gesundheit.

Bereits in traditionellen Medizinalsystemen wie dem Ayur Veda, der traditionellen chinesischen Medizin oder der Klostermedizin von Hildegard von Bingen lag besonderer Wert auf die Wahl und Menge der Lebensmittel. Nahrungsmittel wurden als Heilmittel verwendet und waren wichtiger Teil der therapeutischen Prozesse.

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO könnten 80 % der Herzerkrankungen, Insulte und Diabetes Mellitus 2 Erkrankungen sowie 40% der Karzinomerkrankungen durch gesunde Ernährung, ausreichend Bewegung und den Verzicht auf Tabakkonsum vermieden werden.(32)

Die 3 wichtigen Energieträger für den Menschen sind die Makronährstoffe Kohlenhydrate, Lipide und Proteine.

Dazu benötigt der menschliche Organismus Mikronährstoffe wie

- Fettlösliche Vitamine (A, D, E, K)
- Wasserlösliche Vitamine (Niacin, Folat, Pantothensäure, Biotin, Vitamin C, B-Vitamine)
- Mineralstoffe.

Diese liefern keine Energie, sind aber essentiell für den Ablauf von anabolen und katabolen Reaktionen. Die Energiebilanz ergibt sich aus dem Verhältnis von Energieaufnahme und Energieverbrauch und beeinflusst Zu- bzw. Abnahme des Körpergewichts. (31)

Der Ernährungszustand ist abhängig von der Aufnahme von Makro- und Mikronährstoffen und Flüssigkeit sowie sekundären Faktoren wie Umwelt, Nahrungsmittel und Gewohnheiten.

Früher ging man davon aus, dass Hunger- und Sättigungsempfinden durch einen spezifischen Faktor wie den Abfall der Blutglukose oder absinkende Körpertemperatur ausgelöst wird, heute weiß man, dass ein komplexes System psychoneuroendokriner Faktoren dieses Empfinden beeinflusst.

Der Darm – Gehirn Achse wird dabei eine wichtige Rolle zugeschrieben.

Der Nervus vagus erhält Information aus dem Geschmacksorgan, registriert Magendehnung und ist für die kurzfristige Sättigung zuständig. Im Hypothalamus werden die Informationen zentral integriert. Bereits die Vorstellung von Essen kann Speichelfluss und eine Steigerung der Insulinsekretion induzieren.

In der Ernährungsanamnese werden folgende Faktoren erfasst:

- Nahrungsmittelintoleranz
- Körpergewicht im 18ten Lebensjahr, weight cycling
- Übergewicht in der Familie, Gewichtszunahme nach Schwangerschaft
- Körpergewicht von Mutter und Vater
- Zwischenmahlzeiten und Heißhungerattacken

## 1.6.1 Adipositas

Adipositas bezeichnet eine Ernährungs- und Stoffwechselkrankheit, bei der es zu einer übermäßigen Ansammlung von Fettgewebe im Körper und damit zu krankhaftem Übergewicht kommt.

Tabelle 1 zeigt die Definitionen und Kategorisierungen der Adipositas anhand des BMIs entsprechend den Kriterien der WHO.

BMI [ $\frac{kg}{m^2}$ ]	Klassifikation
18,5 – 24,99	Normalgewicht
25,0 – 29,99	Übergewicht
30,0 – 34,99	Adipositas I
35,0 – 39,99	Adipositas II
> 40,0	Adipositas III

**Tabelle 1 Klassifikation der Adipositas gemäß WHO Kriterien**

Die Ursachen der Adipositas sind multifaktoriell.

Wichtigste Einflussfaktoren sind der Verzehr hochkalorischer Lebensmittel und Bewegungsmangel. Das Überangebot an Nahrung fördert eine positive Energiebilanz und somit das Risiko übergewichtig zu werden. Hinzu kommt, dass qualitative Lebensmittel tendenziell teuer und minderwertige Lebensmittel tendenziell billig sind.

Häufige Zwischenmahlzeiten begünstigen die Entwicklung der Adipositas.

Bestimmte Variationen des Mikrobioms gehen außerdem mit erhöhtem Risiko einher, an Adipositas oder Diabetes Mellitus Typ II zu erkranken. (33)

So wurden im Mikrobiom von Adipösen gehäuft Bakterienstämme gefunden, die mehr Enzyme produzieren, die unverdauliche Kohlenhydrate wie Zellulose spalten können. (7)

Bei Vorhandensein des Bakterium Phylum Bacteroidetes, ist die Energieverwertung der aufgenommenen Nahrung effizienter. Das Bakterium Clostridium ramosum begünstigt die Aufnahme von Zucker und Fett im Dünndarm und ist daher mit Adipositas assoziiert. (7)

Manche Mikroben produzieren gezielt Stoffe, die das Essverhalten manipulieren um ihre eigene Fitness zu steigern. (16)

Die Affektregulation spielt bei Adipositas eine wichtige Rolle. Hochkalorische Lebensmittel können als Belohnung eingesetzt werden oder als Kompensation für Stress und Ärger fungieren. (21)

In den Vereinigten Staaten von Amerika hat die Verbreitung der Adipositas in den letzten 25 Jahren dramatisch zugenommen. Dies wird in Abbildung 12 veranschaulicht. Es besteht ein auffälliges Ost-West Gefälle.

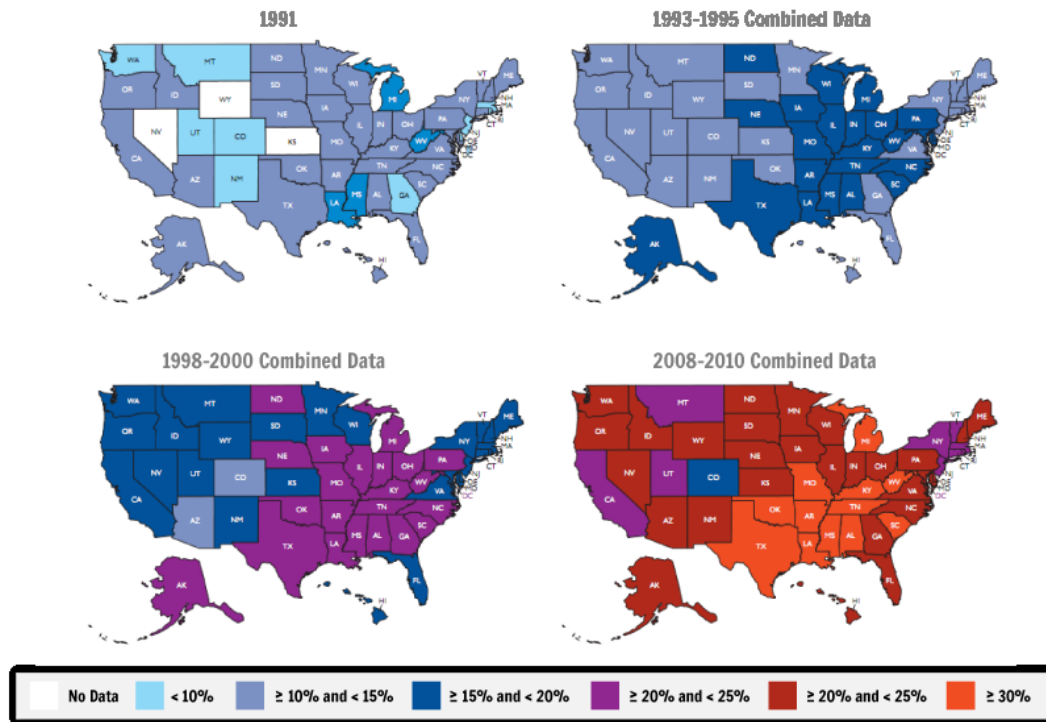


Abbildung 12 Epidemiologische Entwicklung der Adipositas in den USA seit 1991 (34)

Folgende Komorbiditäten der Adipositas treten gehäuft auf:

- Kohlenhydratstoffwechsel: Glukosetoleranzstörung, Diabetes mellitus Typ 2, Schwangerschaftsdiabetes
- Fettstoffwechsel: Hyperlipidämie oft kombiniert mit Erhöhung des Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen
- Kardiovaskuläre Komorbiditäten: Atherosklerose, arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz (assoziiert mit Lungenödem)
- Pulmonale Komplikationen: Schlafapnoe, Zwerchfellhochstand (assoziiert mit Atemnot)
- Gastrointestinalerkrankungen: Reflux, Steatohepatitis, Cholezystitis
- Bewegungsapparat: Degenerative Weichteil- und Bindegewebserkrankungen: Arthrose, Osteoarthrosen, Discus prolaps
- Stoffwechsel: Hyperurikämie, Gicht
- Tumorerkrankungen: Prostatakarzinom, Mammakarzinom

- Psychosoziale Komorbiditäten: Depression, soziale Diskriminierung, Selbstwertminderung

Vom metabolischen Syndrom spricht man wenn von folgenden 5 mindestens 3 Symptome vorhanden sind:

- Adipositas (Taillenumfang > 102 cm beim Mann und > 84 cm bei der Frau)
- Triglyceridspiegel > 150 mg/dl
- HDL beim Mann < 40 mg/dl und bei der Frau < 50 mg/dl
- Blutdruck > 130/85 mmHg
- Nüchternblutzucker > 100 mg/dl

(35)

### 1.6.2 Anorexia nervosa

Nach den Kriterien der Internal Classification of Diseases (ICD) wird die Diagnose Anorexia nervosa anhand folgender Kriterien gestellt:

- BMI  $\leq$  17,5 oder Körpergewicht mindestens 15% unterhalb der Norm
- Der Gewichtsverlust ist selbst verursacht
- „Überwertige“ Idee, zu dick zu sein bzw. Körperschemastörung
- Endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
- Bei Erkrankungsbeginn vor der Pubertät: Störung der pubertären Entwicklung einschließlich des Wachstums, die nach Remission häufig reversibel ist

95% der Patientinnen mit Anorexia nervosa sind weiblichen Geschlechts.

Es kommt bei der Erkrankung zu einer Weigerung, das Minimum eines körpergrößen- und altersentsprechenden Minimalgewichts zu halten.

Bei den Betroffenen besteht eine gestörte Wahrnehmung der eigenen Figur und des eigenen Körpers (Körperschemastörung) und eine massive Angst vor Gewichtszunahme.

Außerdem kommt es bei postmenarchalen Frauen zu einer Amenorrhö. (36)

#### **Folgende Symptome sind hinweisend auf eine Anorexia nervosa:**

- Minderwuchs und verzögerte Pubertätsentwicklung (bei kindlichen oder adoleszenten anorektischen Patientinnen)
- trockene schuppige Haut
- Lanugobehaarung
- Akrozyanose
- Haarausfall
- Speicheldrüsenschwellung
- Karies

Im Blut kann es zu

- Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie
- Elektrolytstörungen
- Erhöhung von Transaminasen, Amylase, Lipase und harnpflichtigen Substanzen
- Erniedrigung von Gesamteiweiß, Albumin und Zink
- Erhöhung des Somatotropins
- Erniedrigung des Leptins

kommen.

Außerdem können sich Störungen der

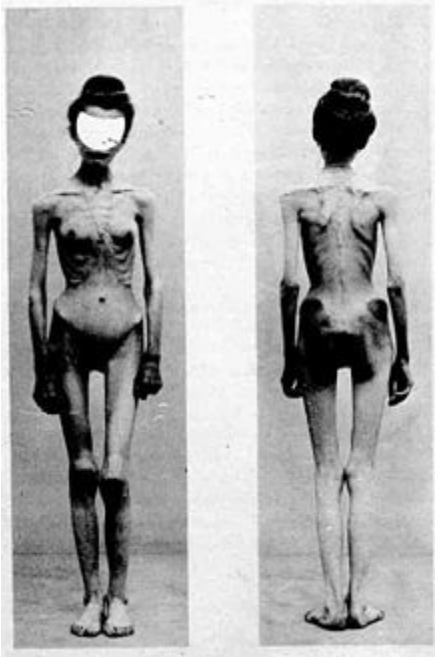
- Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinde Achse
- Hypothalamus – Hypophysen – Schilddrüse Achse und
- Hypothalamus – Hypophysen – Gonaden Achse

einstellen.

Weitere mögliche pathologische und pathophysiologische Veränderungen sind zerebrale Anfälle, Ösophagitis, EKG-Veränderungen, Pseudoatrophia cerebri und Osteoporose, die durch langfristige Kachexie, lange Dauer der Amenorrhö und relative körperliche Inaktivität begünstigt wird.(36)

Psychiatrische Komorbiditäten sind:

- Zwangsstörung
- Angsterkrankung
- Depression



**Abbildung 13** Die Folgen der Anorexia nervosa können verheerend sein (Bild aus der „Nouvelle de Iconographie de la Salpetriere“ aus dem Jahre 1900) (37)

### **Epidemiologie**

Die Prävalenz der Anorexia nervosa liegt bei 0,3 – 1%, wobei 95% der Betroffenen weiblichen Geschlechts sind. Insgesamt lässt sich eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Anorexia nervosa sowohl bei der kindlichen Anorexia nervosa (zwischen dem 10ten und 14ten Lebensjahr) als auch in der Altersgruppe der 15 bis 20-Jährigen feststellen. Der Erkrankungsgipfel liegt bei 14 Jahren. Oft beginnen die jungen Mädchen bereits mit dem Einstieg in die Mittelschule mit dem Hungerprogramm. Demgegenüber ist der Erkrankungsgipfel der Bulimia nervosa zwischen dem 16ten und 19ten Lebensjahr.

Partielle Essstörungen treten bei etwa 10 bis 15% der weiblichen Adoleszenten auf.

Ein erhöhtes Risiko besteht bei Berufsgruppen mit „Schlankheitsidealen“.

Hierzu zählen unter Anderem Models, Leistungssportlerinnen und Tänzerinnen.

Wird Bewegung und Sport zum Zwecke der übermäßigen Gewichtreduktion missbraucht, so spricht man von einer Anorexia athletica.

### **Soziokulturelle Hintergründe**

Essstörungen sind im Allgemeinen in der „westlichen Welt“ weiter verbreitet als in den Ländern des Südens. Die Prävalenz in der Mittel- und Oberschicht ist außerdem erhöht.

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Essstörungen spielt der erlernte Umgang mit Nahrung. So hat es in den letzten Jahrzehnten deutlich Veränderungen unserer Esskultur gegeben. Es gibt weniger geregelte gemeinsame Mahlzeiten. Heutzutage ist oft nur mehr eine gemeinsame Familienmahlzeit pro Woche vorgesehen.

Dazu kommen Gesundheits- und Schönheitsideologien, die sich negativ auf das Essverhalten auswirken. In gesättigten Kulturen wird tendenziell Schlankheit und in Kulturen mit unzureichender Ernährungssicherheit die körperliche Fülle für schön und erstrebenswert befunden.

## Ätiologie

Insgesamt kann die Ätiopathogenese als multifaktoriell angesehen werden.

Es kommen eine genetisch bedingte Vulnerabilität des serotonergen Neurotransmittersystems, frühe Umwelteinflüsse und traumatisierende Erfahrungen als verursachende Faktoren in Betracht.

Psychodynamisch kann die Anorexieerkrankung als Versuch der Konfliktlösung bzw. als Ausdruck einer Beziehungsstörung verstanden werden.

Persönlichkeitsmerkmale von Patientinnen mit Anorexia nervosa sind:

- Beharrlichkeit, Zähigkeit und Rigidität
- Introvertiertheit
- gute bis überdurchschnittliche Intelligenz

Oft besteht Perfektionismus, mangelnde Autonomie, soziale Ängstlichkeit und ein ausgeprägtes Harmoniebedürfnis.

Kognitive Folgen der Erkrankung können eine Störung der Aufmerksamkeit, der visuell räumlichen Funktionen und verminderte Problemlösefähigkeit sein.

Nur selten besteht Krankheitseinsicht, oftmals schämen sich die Patientinnen und sprechen nicht über ihre Krankheit. So wird auch der therapeutische Zugang erschwert.

Die Therapie der Anorexia nervosa baut auf 3 Säulen auf

### 1. Somatische Rehabilitation und Ernährungstherapie

Im ersten Schritt werden körperliche Komplikationen behandelt und eine Normalisierung des Essverhaltens angestrebt. Es soll ein Zielgewicht vereinbart und die Gewichtsrehabilitation eingeleitet werden.

### 2. Individuelle psychotherapeutische Behandlung

Zielführende psychotherapeutische Behandlungsformen sind die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonale Therapie sowie die psychodynamische Psychotherapie.

### 3. Einbeziehung der Familie

Die Familientherapie ist bei Jugendlichen unter 19 Jahren und einer Erkrankungsdauer unter 3 Jahren erfolgsversprechend. Zusätzlich sollte immer eine Familienberatung durchgeführt werden.(36)

Ergänzende Therapiemaßnahmen können die Gestaltungstherapie (Ergo – bzw. Kunsttherapie), verschiedene gruppentherapeutische Verfahren und die körperorientierten Therapien sein.

Pharmakotherapeutisch werden SSRIs (Serotonin Wiederaufnahme Hemmer) eingesetzt. Diese Therapie ist jedoch im Zustand des Untergewichts erfolglos. Sie wird in erster Linie zur Rückfallsprophylaxe verwendet.

Die akute stationäre Behandlung gliedert sich in 4 Phasen:

1. Anheben des Körpergewichts, wenn nötig über Sondenernährung.  
Hier ist eventuell ein Ausschluß der Familie erforderlich.
2. Fremdsteuerung der Nahrungsaufnahme durch einen Essensplan.  
Die Familie wird stärker mit einbezogen. Man beginnt mit Einzel- und Gruppenpsychotherapie sowie körperbezogenen Therapien.
3. Selbststeuerung der Nahrungsaufnahme und Erweiterung der Psychotherapie (Familie, Einzel und Gruppe). Weiterhin körperbezogene Therapien.
4. Vorbereitung auf die Entlassung: Schwerpunkt Familientherapie, zunehmende Integration in alle Lebensbereiche.

Die Primärprävention der Anorexia nervosa umfasst die Ernährungsberatung sowie die Sensibilisierung für eine kritische Betrachtung in Bezug auf Schlankheits- und Schönheitsideale.

Im Rahmen der Sekundärprävention werden Eltern, Lehrer, Hausärzten informiert.

Grundsätzlich gilt: Je früher die Krankheit behandelt wird, desto besser sind die Heilungschancen. Je jünger die Patientinnen sind und je kürzer die Krankheitsdauer ist, desto besser ist die Prognose für eine Besserung.

Weitere prognostische Parameter sind das Ausmaß des Gewichtsverlusts, prämorbid Entwicklungsauffälligkeiten, prämorbid Essstörungen, prämorbid Psychopathologien und psychiatrische Komorbiditäten wie soziale Phobien, Persönlichkeitsstörungen, affektive Erkrankungen, Somatisierungsstörung und posttraumatische Belastungsstörungen.(36)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Ablauf

Die Diplomarbeit wird im Rahmen der Studie „Energy Sensing and Eating Behaviour in Patients with Anorexia nervosa, Obese, Athletes and Normal Weight Controls“, kurz ESAN, am Institut für Pathophysiologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Diese hat als wesentliche Zielsetzung die physiologischen und psychischen Veränderungen von Patientinnen mit Anorexia nervosa im Vergleich zu Übergewichtigen, Adipösen, Athletinnen und normalgewichtigen Kontrollpersonen zu untersuchen.

Dafür wurden:

- Body Composition und Hydrierung (Bioimpedanz, Lipometrie, Ultraschall)
- Ernährungsanamnese und Ernährungsinterview
- Blutparameter inklusive metabolischen Biomarkern und oxidativem Stress
- Beta – Carotin mittels optischer Messtechnik
- Fragebögen (Bewegungsanalyse und Fagerström Test)
- Psychologische Diagnostik (Becks Depression Score und Hamilton Depression Scale)
- das Mikrobiom mittels PSP Spin Stool DNA Plus Kit
- EKG Langzeitmessungen zur Analyse der Herzratenvariabilität

erhoben.

Zusätzlich wurden Alter, Geschlecht, Heiratsstatus, Jahre in Ausbildung, Vorerkrankungen und Medikamente erhoben.

Alle Versuchspersonen waren weiblichen Geschlechts und zwischen 18 und 40 Jahre alt. Bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa musste eine entsprechende Diagnose nach den ICD Kriterien durch einen Psychiater bzw. eine Psychiaterin gestellt werden.

Ausschlusskriterien waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hämatologische Erkrankungen, mitochondriale Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Drogen oder Alkoholabusus, schwere kognitive Defizite, der Aufenthalt auf einer geschlossenen Abteilung einer psychiatrischen Klinik sowie ein aktuell lebensbedrohlicher Zustand durch die Anorexia nervosa.

Die Daten wurden anonymisiert und verschlüsselt und unterliegen dem Datenschutz. Insgesamt wurden 78 Probandinnen rekrutiert, die in 5 Gruppen unterteilt wurden: 12 Patientinnen mit Anorexia nervosa, 17 Übergewichtige, 13 Adipöse, 19 Athletinnen und 17 normalgewichtige Kontrollpersonen.

Die Rekrutierung der Patientinnen mit Anorexia nervosa erfolgte an der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie des LKH Süd-West, Standort Süd sowie am Krankenhaus der barmherzigen Brüder, Standort Eggenberg.

Adipöse, Übergewichtige und die normalgewichtigen Kontrollpersonen wurden über eine Einladung aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert.

Die Athletinnen kamen aus Mannschaftssportarten mit vergleichbarem Belastungsprofil (Volleyball, Wasserball und Handball).

Die Messungen wurden am Institut für Pathophysiologie durchgeführt.

Bei der ESAN Studie handelt es sich um eine Querschnittstudie.

Es ist eine Pilotstudie mit explorativem Charakter. Deren Ergebnisse sollen neben dem Erkenntnisgewinn für die Grundlagenforschung zur Entwicklung neuer diagnostischer Methoden im Rahmen der Behandlung der Anorexia nervosa beitragen.

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden folgende Aufgaben durchgeführt:

- Mitarbeit bei der Datenerhebung (EKG – Messungen, Blutanalytik, Fragebögen)
- Auswertung der EKG – Messungen am Server des Human Research Instituts
- Feedback an die Probandinnen
- tabellarische deskriptive Analyse der autonomen Parameter im Gruppenvergleich bei Tag und bei Nacht
- deskriptive Analyse der autonomen Parameter in Form von Box plots im Gruppenvergleich bei Tag und bei Nacht
- Analyse der kardiovegetativen Regulation aller Probandinnen bei Tag und bei Nacht

## 2.2 Die Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie ist die Aufzeichnung der Summe der elektrischen Aktivität der Herzfasern. (38) Der Sinusknoten am Dach des rechten Vorhofs ist im gesunden Herz der primäre Schrittmacher. Die Erregung breitet sich von dort über das Vorhofmyokard zum AV-Knoten, der die Verbindung von Vorhöfen und Kammern darstellt, aus. Von dort aus läuft die Erregung zum His-Bündel und teilt sich dann weiter in die Tawara Schenkel auf. Letztlich übertragen die Purkinje Faser die Erregung auf das Ventrikelmyokard.

Die entstehenden Potentialdifferenzen können über Ableitungen an der Körperoberfläche gemessen werden: Die gängigsten Ableitungen in der Frontalebene sind die 3 bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven sowie die 3 unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger. In der Horizontalebene sind es die 6 Ableitungen nach Wilson.

### Morphologie

Abbildung 14 zeigt die typische EKG Morphologie. Die P-Welle entspricht der Erregung des Vorhofs, der QRS-Komplex wird durch die Depolarisation der Herzkammern verursacht und in der T-Welle spiegelt sich die Erregungsrückbildung wider. Eine mögliche U-Welle wird durch Nachschwankungen der Erregungsrückbildung verursacht.

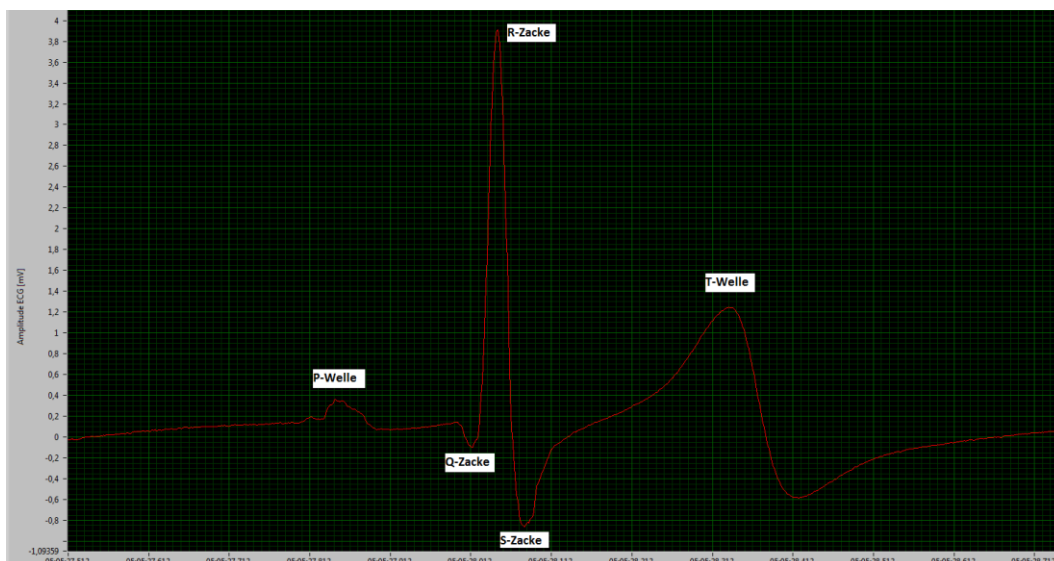
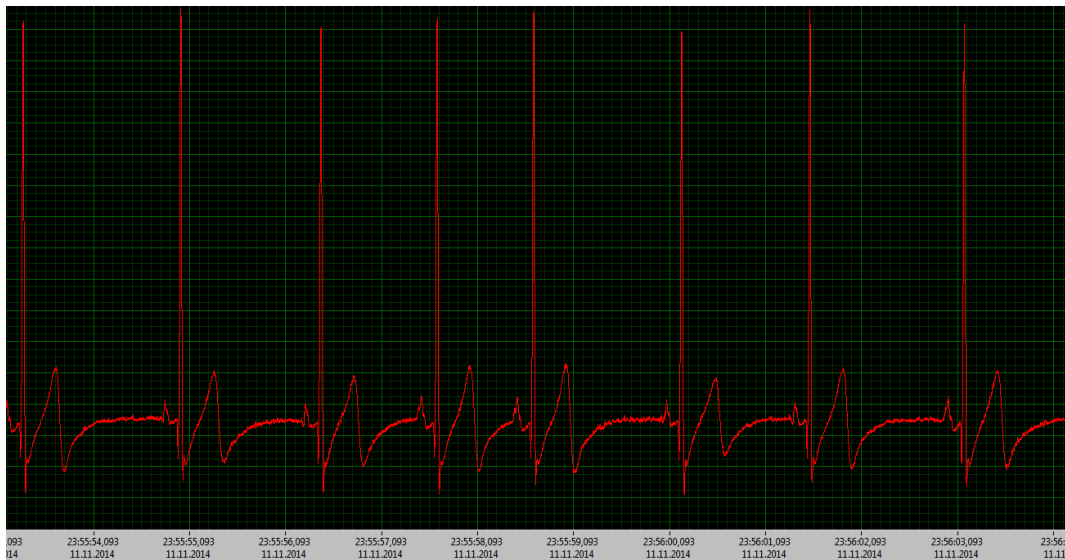


Abbildung 14 Typische EKG Morphologie

Ein Sinusrhythmus liegt vor, wenn P-Wellen vorliegen, diese in Ableitung I und II nach Einthoven positiv sind, die Intervalle zwischen den P-Wellen regelmäßig sind und auf jede P-Welle ein QRS-Komplex folgt.

Das Auftreten von Extrasystolen ist durch zusätzliche Erregungen in ektopen Zentren verursacht. Je nach Ort des Entstehens, unterscheidet man zwischen supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen.

Supraventrikuläre Extrasystolen entstehen oberhalb des His- Bündels. Der QRS Komplex ist schmal aber nicht deformiert. Abbildung 15 zeigt eine supraventrikuläre Extrasystole im EKG.



**Abbildung 15 Supraventrikuläre Extrasystolen**

Auf supraventrikuläre Extrasystolen folgen, im Gegensatz zu ventrikulären Extrasystolen, keine kompensatorischen Pausen.

Vereinzelte supraventrikuläre Extrasystolen stellen keine Gefahr dar. Treten diese jedoch über einen längeren Zeitraum auf oder sind sie von Schwindel bzw. Atemnot begleitet, sollte eine weiterführende kardiologische Diagnostik eingeleitet werden.

Bei ventrikulären Extrasystolen geht die ektope Erregung von den Ventrikeln selbst aus. Der QRS-Komplex ist verbreitert und deformiert.

Der Lagetyp beschreibt die Richtung der elektrischen Herzachse in der Frontalebene und kann anhand der Maxima der R-Zacken aus den Extremitätenableitungen bestimmt werden.

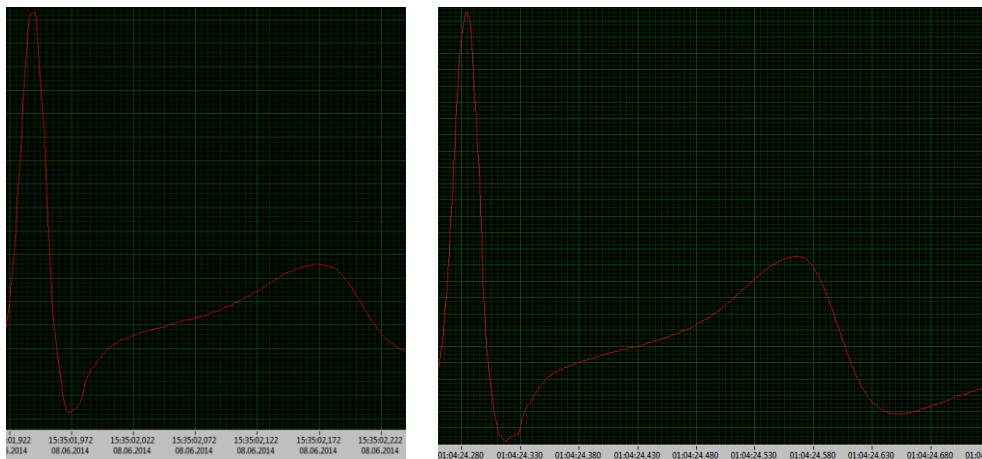
Durch die Exkursion des Brustkorbs während der Atmung, verändert sich die Spitze des Herzvektors, sodass auch der Atemrhythmus indirekt aus dem Elektrokardiogramm gemessen werden kann. Abbildung 16 zeigt die Amplitudenveränderung der R-Zacke durch die Atmung.



**Abbildung 16 Amplitudenmodulation der R Zacken durch die Atmung während des Tiefschlafs**

Anhand der Amplitudenverhältnisse von R-Zacke und T-Welle im Elektrokardiogramm kann bereits eine Abschätzung bezüglich relativer Vago- bzw. Sympathikotonie erfolgen. Eine relative Erhöhung der Amplitude der T-Welle gegenüber der R-Zacke spricht dabei für einen vorwiegend vagotonen Einfluss.

Abbildung 17 zeigt die EKG Morphologie bei sympathikotonem Einfluss untertags im Vergleich zum EKG bei vagotonem Einfluss im Tiefschlaf.



**Abbildung 17 EKG untertags im Vergleich zum EKG während des Tiefschlafs**

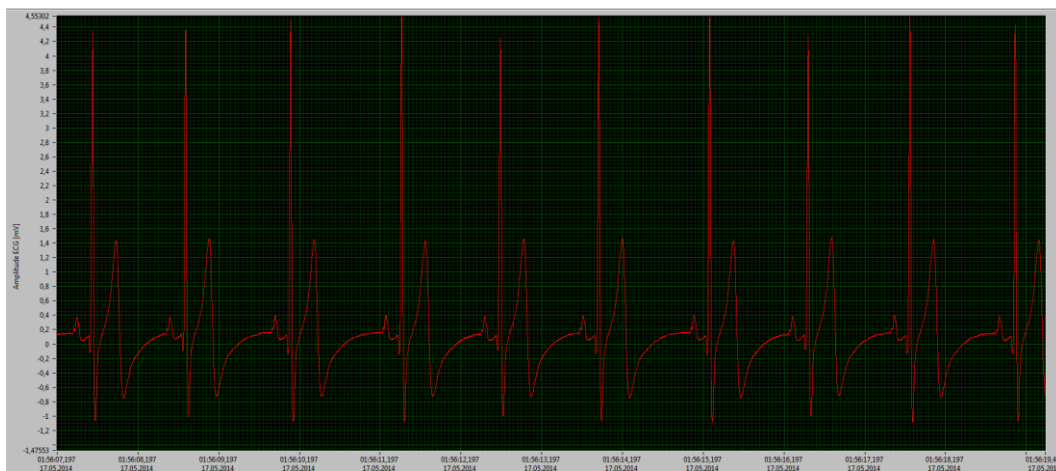
Die Analyse der Herzfrequenzveränderungen selbst ist jedoch die genaueste Methode aus dem EKG die modulierenden Einflüsse des Vegetativums zu untersuchen. Diese werden als Herzratenvariabilität oder gemäß Univ.-Prof. Dr. phil Maximilian Moser neuerdings als Herzrhythmusflexibilität bezeichnet.

## 2.3 Herzratenvariabilität

*“ A balance that does not tremble cannot weigh, A man who does not oscillate is a dead one ” Erwin Chargaff (39)*

### Respiratorische Sinusarrythmie

Beobachtet man die Herzrate einer jungen gesunden Versuchsperson oder tastet man ihren Puls, so stellt man fest, dass die Herzfrequenz nicht konstant ist, sondern dass sie fluktuiert. Bei der Einatmung steigt die Herzfrequenz, bei der Ausatmung fällt sie wieder ab (Abbildung 18). Diese atemabhängigen Modulationen werden als respiratorische Sinusarrythmie (RSA) bezeichnet.



**Abbildung 18** Bei Einatmung steigt die Herzfrequenz, bei Ausatmung fällt sie ab

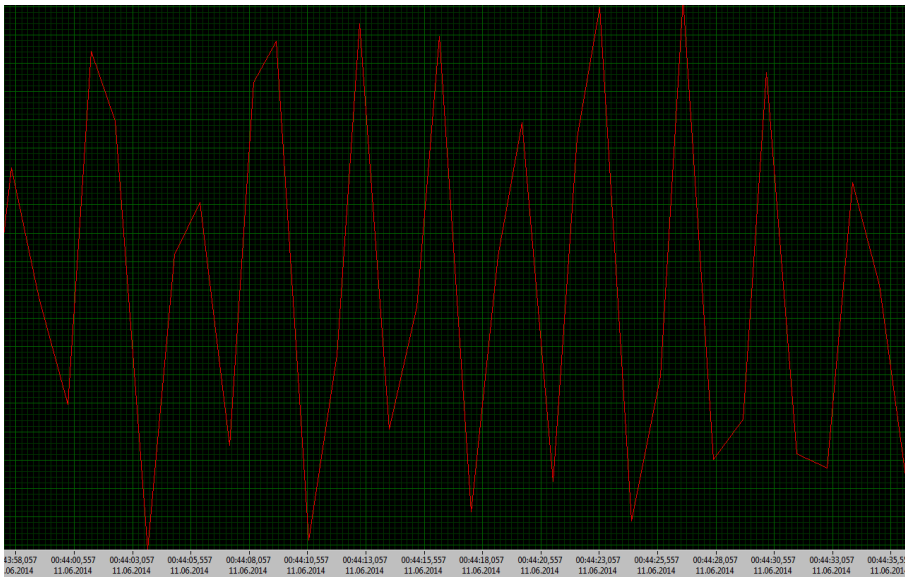
Bei der Bezeichnung dieser Rhythmusvariabilität hielt man diese für pathologisch und beschrieb sie als Arrhythmie. Heute weiß man, dass genau das Gegenteil der Fall ist. Sie ist Ausdruck von Vitalität und Regenerationsfähigkeit (siehe 2.3). Dies wurde bereits im Rahmen der Pulsdiagnose der traditionellen chinesischen Medizin festgestellt. Diese uralten Erkenntnisse werden von der modernen Physiologie und Chronobiologie wieder aufgegriffen und mit neuen technologischen Methoden sichtbar gemacht.

Bei der respiratorischen Sinusarrythmie registrieren Dehnungsrezeptoren im Thorax die Einatmung, woraufhin über einen Reflexbogen im respiratorischen Zentrum in der Medulla Oblongata der Nervus Vagus gehemmt wird. Dieses Phänomen wird als vagale Inhibition bezeichnet. Der Einfluss des Nervus vagus sinkt, woraufhin die Herzfrequenz steigt. So kann indirekt auf den Vagustonus geschlossen werden.

Die respiratorische Sinusarrythmie kann als Resonanzphänomen zwischen dem Herzrhythmus und dem Atemrhythmus verstanden werden.

Durch Synchronisation, der sogenannten kardiopulmonalen Kopplung, findet eine Abstimmung und Koordination statt.(40)

Als Folge ergeben sich Fluktuationen der Herzfrequenz mit der Frequenz der Atmung. Abbildung 19 zeigt diese Oszillationen der Herzfrequenz im Bereich von etwa 0,4 Hertz.



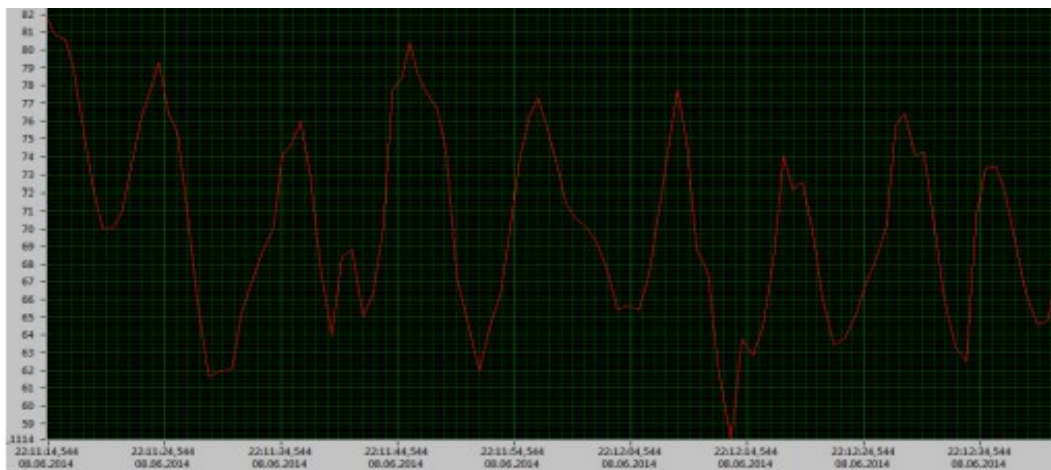
**Abbildung 19 Die Herzfrequenz oszilliert mit der Frequenz der Atmung**

In Zuständen der Regeneration, zum Beispiel während des Tiefschlafs oder in Meditation, kommt es zu einer Abstimmung von 4:1 zwischen Herz- und Atemfrequenz. (siehe 2.3) Herz und Lunge nutzen eine gemeinsame Phasenbeziehung um sich abzustimmen. Der Energieverbrauch wird minimiert und die Prozesse der Regeneration und Selbstheilung eingeleitet.

Mit speziellen Atemtechniken kann die Herzfrequenz über die Atmung gezielt beeinflusst werden. Bei der 6 Taktatmung wird die Atemfrequenz bewusst in den Bereich von 0,1 Hertz, der Grundfrequenz des Barorezeptorreflexes, verschoben. Es kommt auf diesem Band zur Resonanz und damit zur Harmonisierung von Atem- und Kreislaufrythmik.

## Blutdruckrhythmik

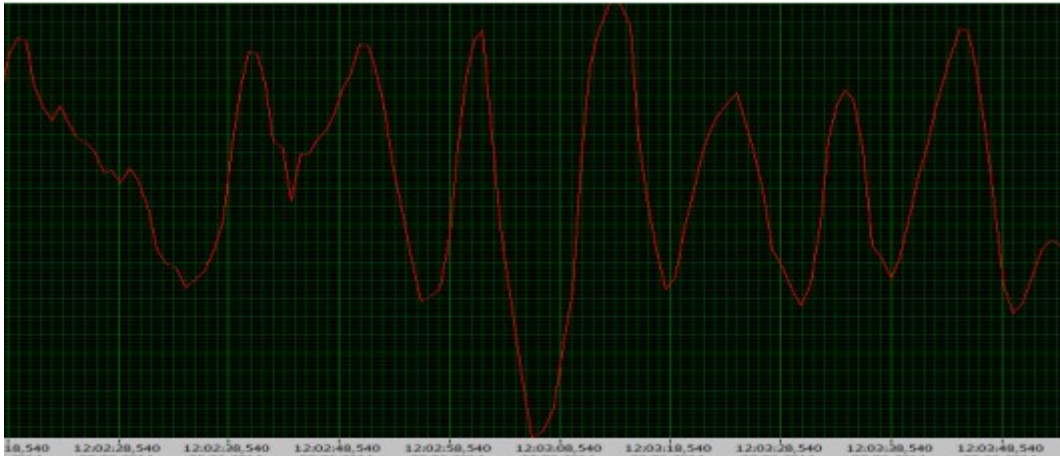
Die wichtigste Regelgröße im Kreislaufsystem ist der Blutdruck. Neben dem totalen peripheren Widerstand ist die Herzfrequenz eine wichtige Stellgröße. Kommt es beispielsweise durch eine Orthostasereaktion zu einem Abfall des Blutdrucks, so wird die Herzfrequenz durch Anheben des Sympathikotonus und Abfall des Vagustonus kompensatorisch erhöht. Die Barorezeptoren befinden sich hauptsächlich am Aortenbogen und am Sinus caroticus und melden diese Veränderungen an das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata. Dies wird auch als Barorezeptorreflex bezeichnet. In der Herzratenvariabilität entspricht die 10 Sekunden Rhythmik etwa dem Baroreflex und somit der Blutdruckrhythmik. Im englischsprachigen Raum werden diese Fluktuationen auch als Mayer waves bezeichnet, als Kurzform für die von Traube, Hering und Mayer entdeckte Schwingung des Blutdrucks.



**Abbildung 20 10 Sekunden Rhythmik der Herzrate während dem Halten eines Vortrags**

Abbildung 20 zeigt die 10 Sekunden Rhythmik bei einer Versuchsperson die gerade einen Vortrag hält. Die Blutdruckrhythmik ist hierbei Ausdruck von psychischer bzw. emotionaler Aktivierung.

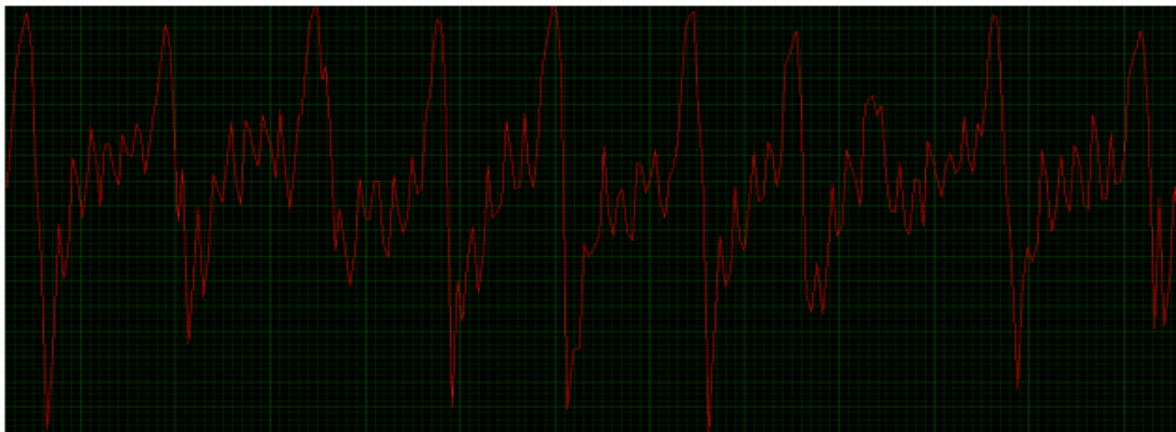
Die 10 Sekunden Rhythmik kann aber auch als Zeichen der Selbstregulierung während körperlicher Übungen wie Qi Gong oder Yoga auftreten. (Abbildung 21)



**Abbildung 21 10 Sekunden Rhythmik während einer Qi Gong Übung**

### **Die Durchblutungsrythmik**

Die Eigenfrequenz der glatten Muskulatur liegt bei etwa 0,0167 Hz. Dies entspricht einer Kontraktion pro Minute. Die Peristaltik des Gastrointestinaltrakts oder die Durchblutung von Schleimhaut und Haut und somit die Thermoregulation erfolgen mit dieser Frequenz. In der Herzratenvariabilität wird diese folglich bei einer vermehrten Aktivierung der Durchblutung sichtbar. Abbildung 22 zeigt die Durchblutungsrythmik während einer REM Phase im Schlaf.



**Abbildung 22 1 Minuten Rhythmik während des REM Schlafs**

Die Analyse der Herzratenvariabilität kann im zeitlichen Verlauf und im Frequenzbereich erfolgen. Mathematisch stehen der Zeitbereich und der Frequenzbereich über die Fouriertransformation miteinander in Beziehung.

Die Transformation zerlegt das Gesamtsignal in einzelne Sinusschwingungen und spiegelt so die Größenordnung der Frequenzanteile wieder.

Für die Transformation vom Zeit- in den Frequenzbereich gilt:

$$f(\varepsilon) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x)e^{-2\pi i x \varepsilon} dx$$

Die Rücktransformation vom Frequenz- in den Zeitbereich ergibt sich zu:

$$f(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\varepsilon)e^{2\pi i \varepsilon x} d\varepsilon$$

Wobei  $f(x)$  die Funktion im Zeitbereich und  $f(\varepsilon)$  die Funktion im Frequenzbereich darstellt.(41)

Die Leitlinien für die Interpretation der Herzratenvariabilität wurden 1996 in einer Task Force von Mitgliedern der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der amerikanischen Gesellschaft für Schrittmacher und Elektrophysiologie erstellt. (42)

Neben Parameter des Zeit – bzw. des Frequenzbereichs können auch spektrale und nichtlineare Indizes verwendet werden.

Die Herzratenvariabilität folgt einem gewissen circadianen Muster (siehe 2.5).

Die Gesamtherzratenvariabilität nimmt mit steigendem Alter ab. Daher kann sie zur Kalkulation eines biologischen Äquivalenzalters herangezogen werden. (3)

Die Gesamtherzratenvariabilität ist aufgrund des verringerten Sympathikotonus bei Frauen im Durchschnitt geringer als bei Männern (39).

Bei Diabetes mellitus kann die HRV Analyse zum Fortschreiten der autonomen Degeneration herangezogen werden. Es kommt zu einer Abnahme des Vagustonus und der Gesamtvariabilität. Die Früherkennung beim Diabetes Mellitus ist hinsichtlich Lebensstilveränderung und pharmakologischer Therapie äußerst relevant.

Durch Einstellung des Blutzuckers bei Diabetes mellitus Typ 1 kann die Abnahme der Gesamtvariabilität verringert oder gar verhindert werden.

Es wurde eine inverse Beziehung zwischen Cholesterinspiegel und Gesamtherzratenvariabilität festgestellt. Auch wurde Übergewicht, das metabolische Syndrom und langjähriger Tabakkonsum mit reduzierter Gesamtherzratenvariabilität assoziiert. (39)

Das Fortschreiten der atherosklerotischen Prozesse in den Koronargefäßen geht mit einer Abnahme des Vagustonus und einer Erhöhung des sympathikovagalen Quotienten einher. Die Mortalität nach Myokardinfarkten ist bei Patientinnen mit verringertem Vagustonus

erhöht. Niedriger Vagustonus erhöht die Gefahr des plötzlichen Herztodes und führt zu einem schlechteren Outcome bei Patientinnen mit instabiler Angina pectoris und ST-Hebungen im EKG. Vagustonus, Gesamtherzratenvariabilität und sympathikovagale Balance sind daher gute Prognoseparameter für kardiovaskuläre Ereignisse. (43)

Vagale Stimulation könnte den koronaren Blutfluss erhöhen während eine Vagotomie zur koronaren Vasokonstriktion führt.(39)

Über den Nervus vagus wird außerdem ein antiinflammatorischer Reflex induziert (15). In efferenten Neuronen wird Acetylcholin ausgeschüttet, wodurch in Makrophagen die Freisetzung von proinflammatorische Zytokine wie TNF alpha gehemmt wird. (44)

Dies verdeutlicht die Rolle des Nervus vagus bei entzündlichen Erkrankungen.

So ist bei Morbus Crohn und beim Reizdarmsyndrom eine Imbalance in der Hypothalamus-Hypophysen Nebennierenrinden Achse und des Vegetativums feststellbar. (45) (46) Abbildung 23 veranschaulicht die Wechselwirkungen von Immunsystem und vegetativem Nervensystem.

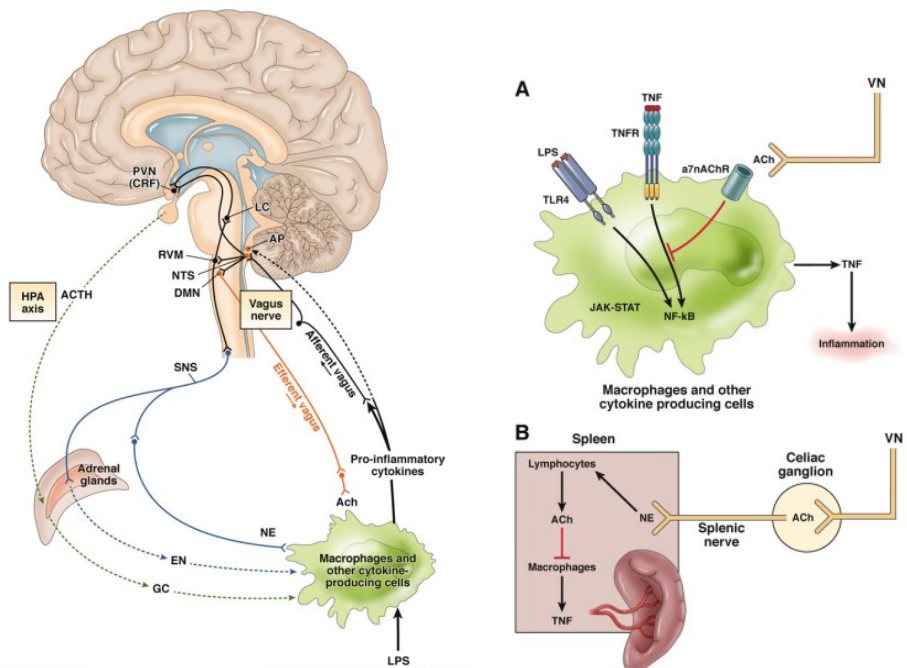
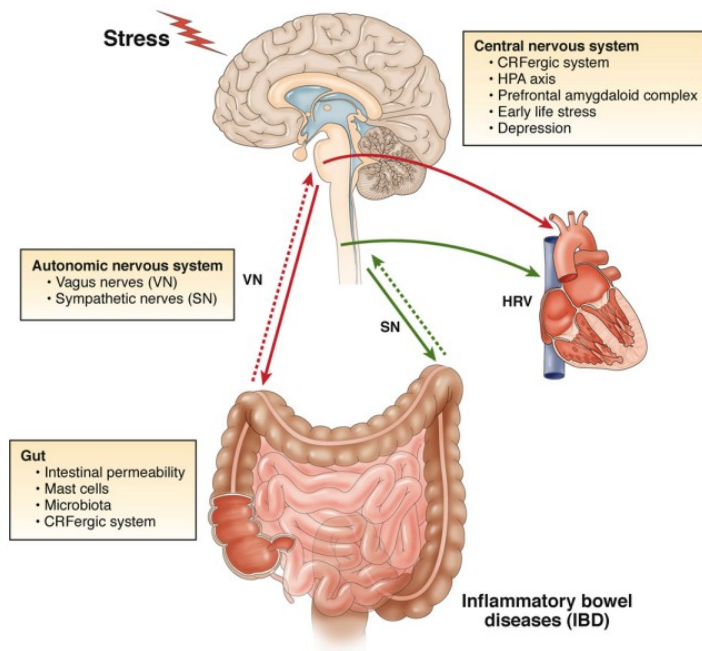


Abbildung 23 Interaktionen des Nervus vagus mit dem Immunsystem (aus (44))

Chronische Stressbelastung führt zu einer Verschiebung des sympathikovagalen Quotienten in Richtung Sympathikotonus. Bei Chronifizierung von Stress bleibt die Pulsabsenkung in der Nacht aus und die Regenerationsfähigkeit durch vagale Aktivierung wird vermindert. Dauert die Stressbelastung an und geht der Vagustonus weiter zurück, kann es zur totalen Erschöpfung (Burnout) kommen. (siehe 1.4).

Dies kann Auswirkungen auf die Darm – Gehirn Achse haben, die mittels Herzratenvariabilitätsanalyse gemessen werden können (Abbildung 24).



**Abbildung 24 Herzratenvariabilität und die Darm-Gehirn Achse bei Stressbelastung (aus (44))**

Bei Tumorerkrankungen geht das Fortschreiten der Metastasierung mit einer Abnahme der Gesamtherzratenvariabilität und des Vagustonus einher.(20)

Außerdem spielt der Nervus vagus in der Thermogenese und beim Energiehaushalt eine wichtige Rolle. (47) (48). So kann es bei Patientinnen mit Anorexia nervosa zur dauerhaften Absenkung der Körpertemperatur kommen.

Die vagale Modulation beeinflusst Stimmungen, Affekte und Verhalten (49), Funktionen des Gedächtnisses, Stressresistenz und Schlafarchitektur und klinische relevante Krankheitsbilder wie Alkoholismus, chronic fatigue syndrom, Fibromyalgie und Restless legs (50).

Die Herzratenvariabilität ist aktuell ein wichtiges und für die Medizin relevantes Forschungsthema. Diese spiegelt sich an der Anzahl der in der medizinischen Meta-Datenbank PubMed verfügbaren Publikation die mit dem Stichwort „heart rate variability“ gefunden werden. Es sind heute (abgerufen am 15.03.2016) 19566, Tendenz steigend. Da in den Studien unterschiedliche Technologien und teilweise nicht qualitätsgesicherte Messmethoden verwendet werden, kommt es mitunter zu widersprüchlichen Ergebnissen. Zu vielen Fragestellungen fehlen große randomisierte, kontrollierte Studien.

Die im Rahmen der Diplomarbeit verwendete Hardware bzw. die Softwarealgorithmen für die Analyse der Herzratenvariabilität wurden am Human Research Institut unter Leitung von Universitätsprofessor Maximilian Moser entwickelt.

## 2.4 Hardware und Messvorgang

### Messgerät

Das ChronoCord® ist als Messgerät für die Herzratenvariabilität ausgelegt. Es ist in der 8ten Generation verfügbar und wurde ursprünglich im Rahmen des Raumfahrtprojekts AUSTROMIR entwickelt.

In der weiteren Entwicklung wurde es miniaturisiert und kann aufgrund seiner Größe als mobiles Gerät eingesetzt werden. Abbildung 25 zeigt das Gerät der siebten Generation, das im Rahmen der Diplomarbeit zum Einsatz gekommen ist.



Abbildung 25 Das Messgerät Chronocord

Die alltäglichen Aktivitäten sind damit ungehindert möglich. Es werden die Intervalle zwischen den Herzschlägen erfasst und verschiedene Parameter der Herzratenvariabilität errechnet. (siehe 2.5)

Durch die hohe Abtastfrequenz (bis zu 8000 Hertz) wird eine sehr genaue Erfassung der R-Zacken und somit eine präzise Messung der RR-Abstände möglich.

Die Daten werden auf einer SD Karte gespeichert und können via Bluetooth oder USB-Stick auf einen PC oder Laptop übertragen werden.

Die Auswertung erfolgt online über einen Server. Es wird das Chronocardiogramm (siehe 2.5), eine tabellarische Auswertung der Kennwerte sowie eine Darstellung, die die Werte in Relation zu einem Vergleichskollektiv setzt, berechnet und ausgegeben.

Dies beruht auf einer Datenbank, die vom Human Research Institut unter Leitung von Univ.-Prof. Dr.phil. Maximilian Moser entwickelt und verwaltet wird. (51)

### Messungsvorgang

Für die Messung selbst werden 3 Elektroden an der Körperoberfläche angebracht:

Die rote Elektrode wird am Sternum, die grüne Elektrode links unter der Herzspitze und die Referenzelektrode auf der rechten Körperhälfte zwischen der zehnten und zwölften Rippe befestigt.

Es soll beachtet werden, dass die Elektroden möglichst auf knöcherne Strukturen und nicht auf Weichteilgewebe angebracht werden. Zuerst sollten die Elektroden mit dem Gerät und im Anschluss mit dem Körper verbunden werden.

Das Gerät kann am Hosenbund oder am Gurt getragen werden.

Beim Duschen oder exzessivem Schwitzen sollte das Gerät abgenommen werden.

Deshalb werden den Probandinnen zusätzliche Elektroden mit nach Hause gegeben. Die Teilnahme an der Messung ist freiwillig und jederzeit abbrechbar.

Viele der Probandinnen erschienen morgens zur Messung. Da aber die Rhythmusbeurteilung am Besten von 12h00 mittags bis 12h00 mittags des Folgetags erfolgt, wurden für die Studie 28 Stunden Messungen durchgeführt.

Alle Probandinnen, die an der Messung teilnahmen, hatten die Möglichkeit ein Feedback zu erhalten.

## ***2.5 Das Chronocardiogramm***

Das Chronocardiogramm wurde in erster Linie zur Messung und Darstellung des Gesundheitszustands entwickelt. Als Bildgebung der zeitlichen Organisation des Organismus und seiner Kopplung an Innen- und Außenwelt, stellt es ein geeignetes Instrument zur Beurteilung des vegetativen Gleichgewichts und der Potentiale des Probanden bzw. der Probandin dar. Gleichzeitig können aber auch Defizite und Risiken aufgezeigt werden (siehe 2.3).

Da es ein sehr universelles und ganzheitliches Messinstrumentarium darstellt, ergeben sich vielfältige Anwendungsgebiete.

Beispiele hierfür sind:

- Präventionsmedizin und Vorsorge
- Arbeitsmedizin
- Schlafmedizin
- Prozessbegleitung bei kardiovaskulären Erkrankungen
- Prozessbegleitung bei psychiatrisch indizierten Probleme
- Prozessbegleitung in der Onkologie
- Betriebliche Gesundheitsförderung
- Gesundheitspsychologie
- Kur – bzw. Rehabilitationsmedizin
- Coaching
- Trainings- und Sportmedizin
- Beurteilung von Gesundheitsinterventionen
- Forschung

(51)

## Darstellung

Abbildung 26 zeigt beispielhaft das 28 Stunden Chronocardiogramm einer Probandin der ESAN Studie.

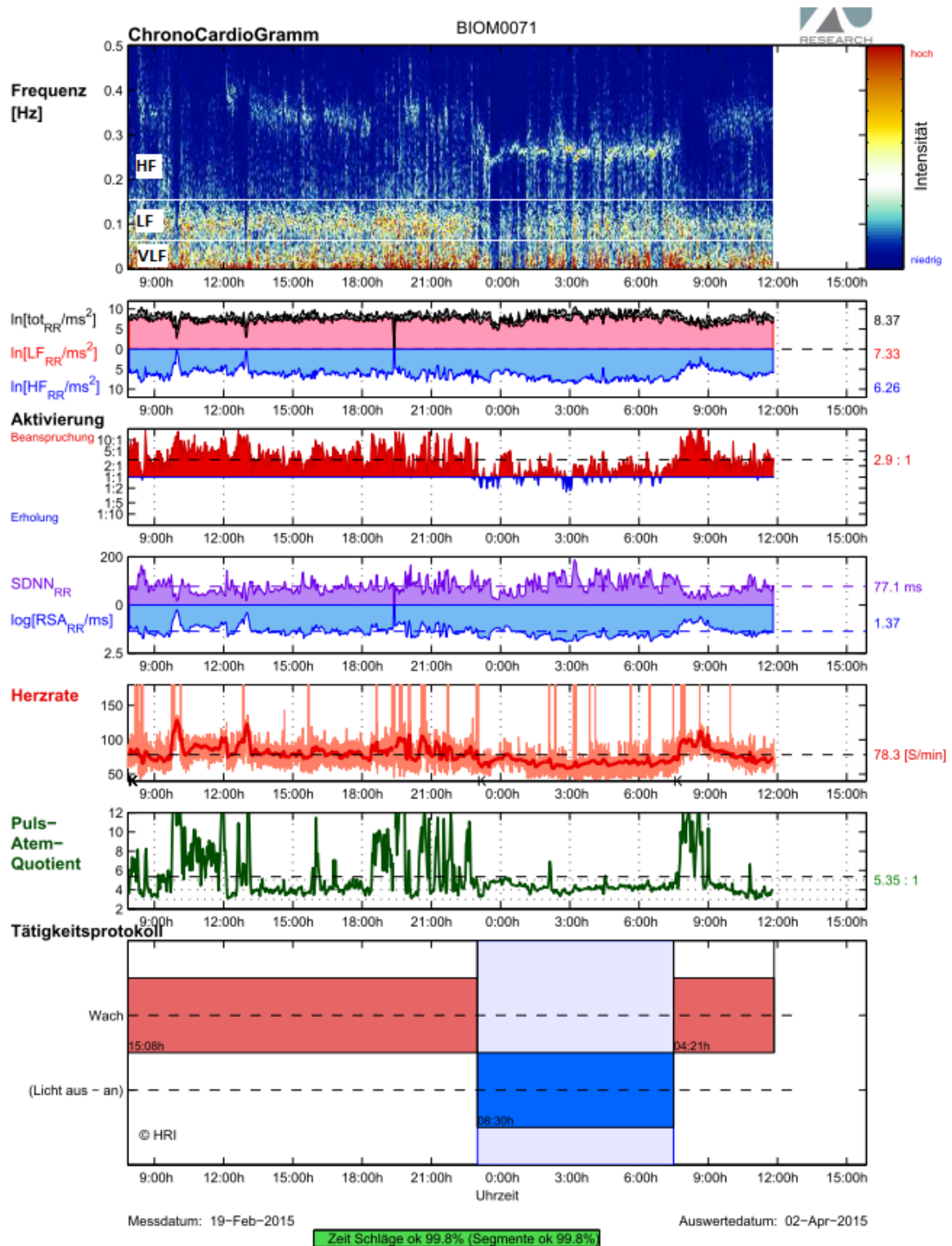


Abbildung 26 28 Stunden Chronocardiogramm einer Probandin

Im Folgenden werden die einzelnen Diagramme im Detail dargestellt und erklärt.

In Abbildung 27 werden die Frequenzanteile mit den dazugehörigen Spektraldichten farbkodiert über die Zeit dargestellt. Auf der Ordinate wird die Frequenz in Hertz und auf der Abszisse der Messzeitraum in Stunden aufgetragen. Die Farbskala am rechten Rand zeigt die Amplituden der Spektralanteile.

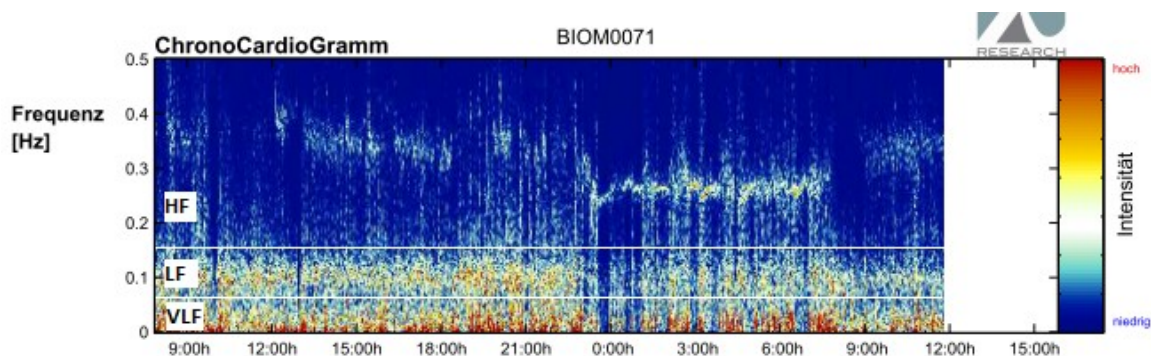


Abbildung 27 Zeitlicher Verlauf der Spektralanteile der Herzfrequenz mit Farbkodierung

Den Frequenzbändern können intrinsische Rhythmen zugeordnet werden.

Für die Analyse der Einflüsse des vegetativen Nervensystems werden im Wesentlichen 3 Frequenzbereiche definiert. Diese sind in Tabelle 2 in gelistet.

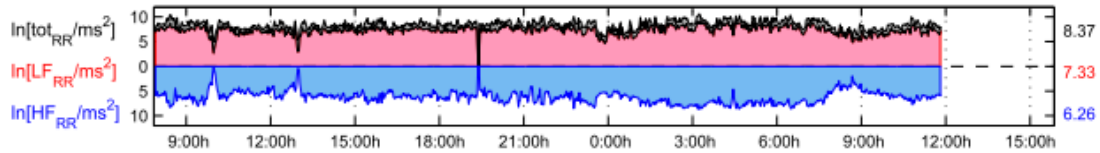
Bezeichnung	Frequenzbereich	Zuordnung zum vegetativen Nervensystem
High Frequency (HF)	0,15 – 0,4 Hz	Einflussbereich des Parasympathikus <b>Atemrhythmik</b> , Respiratorische Sinusarrhythmie Erholung, Regeneration , Tiefschlaf
Low Frequency (LF)	0,05 – 0,15 Hz	Einflussbereich vorwiegend des Sympathikus <b>Blutdruckrhythmik</b> , Anspannung, Aktivierung
Very Low Frequency (VLF)	0,0033 – 0,05 Hz	Einflussbereich des Sympathikus <b>Durchblutungsrhythmik</b> , körperliche Aktivität, hormonelle Einflüsse, Wärmeregulation

Tabelle 2 Frequenzbereiche und Zuordnung intrinsischer Rhythmen

Die totale Leistung in allen Banden wird mit dem natürlichen Logarithmus transformiert und nach oben geklappt als  $\ln_{TOT}$  mit der Farbe schwarz dargestellt. (Abbildung 28)

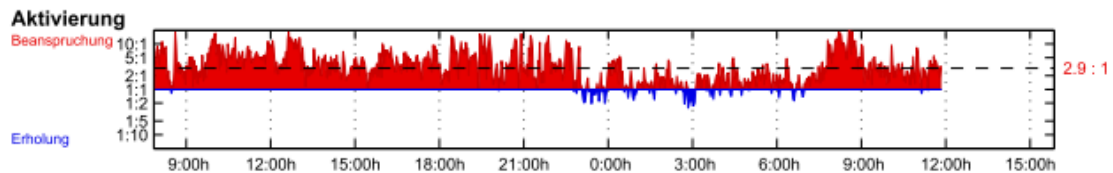
Der LF Anteil entspricht der Leistung im Band von 0,15 – 0,4 Hz. Diese wird ebenso mit dem natürlichen Logarithmus transformiert und wird als  $\ln_{LF}$  mit der Farbe rosa nach oben geklappt dargestellt. (Abbildung 28) Der LF Anteil entspricht dem Sympathikotonus.

Der HF Anteil entspricht der Leistung im Band von 0,15 – 0,4 Hz. Diese wird ebenso mit dem natürlichen Logarithmus transformiert mit der Farbe blau nach unten geklappt aufgetragen. (Abbildung 28) Der HF Anteil entspricht dem Parasympathikotonus.



**Abbildung 28** Zeitlicher Verlauf von lnTOT, lnLF und lnHF

In Abbildung 29 wird nochmals im Zeitverlauf der Sympathikotonus nach oben geklappt und der Vagustonus nach unten geklappt dargestellt. Daraus ergibt sich der vegetative Quotient VQ. Dieser spiegelt das momentane Aktivierungsniveau wider und ist ein Maß für die sympathikovagale Balance.(52)



**Abbildung 29** Zeitlicher Verlauf von lnLF (rot) und lnHF (blau)

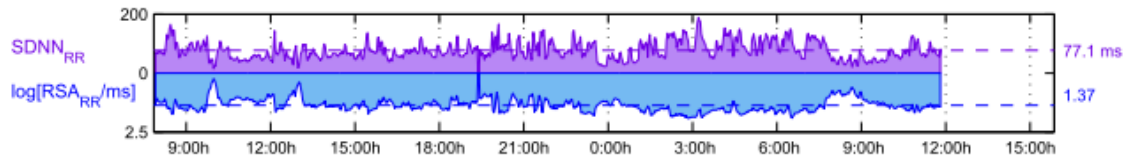
In Abbildung 30 wird die Gesamtherzratenvariabilität SDNN und die respiratorische Sinusarrhythmie dargestellt.

Die Gesamtherzratenvariabilität SDNN errechnet sich als Mittelwert der Standardabweichungen innerhalb eines fünf minütigen Zeitabschnitts im gesamten Spektralbereich von 0,0033 – 0,5 Hertz.

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X}_m)^2}$$

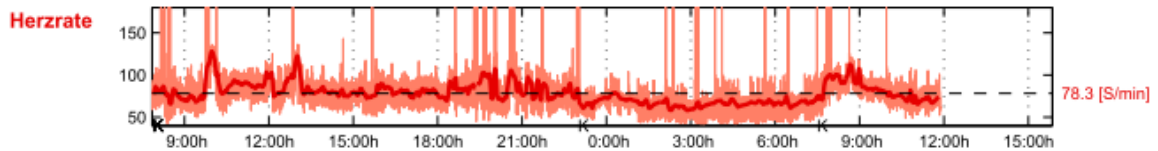
wobei N die Anzahl der Werte, Xi die Merkmalsausprägung am iten Element und Xm den arithmetischen Mittelwert der RR Intervalle beschreibt. (53)

Die respiratorische Sinusarrhythmie (logRSA) entspricht den atmungsbedingten Änderungen der Herzfrequenz und ist ein Maß für den Vagustonus (siehe 2.3). Der Frequenzbereich wird dabei nicht eingeschränkt. Sie wird als Median der absoluten Differenzen aufeinanderfolgender Herzfrequenzwerte berechnet und mit dem dekadischen Logarithmus transformiert. Anschließend wird sie nach unten geklappt dargestellt. (52) (Abbildung 30)



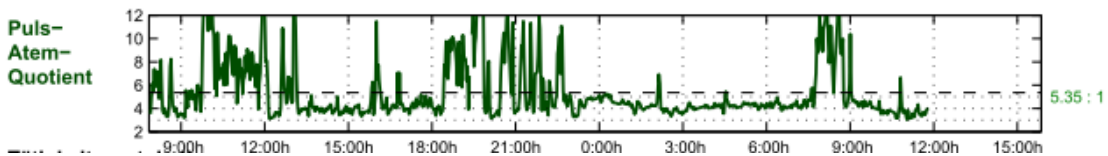
**Abbildung 30 Zeitlicher Verlauf der Gesamtherzratenvariabilität und der respiratorischen Sinusarrhythmie**

Abbildung 31 zeigt die Herzrate im Zeitverlauf. Die Berechnung erfolgt auf Basis der RR-Abstände im Elektrokardiogramm.



**Abbildung 31 Zeitlicher Verlauf der Herzrate**

In Abbildung 32 wird der zeitliche Verlauf des Puls-Atemquotient (QPA) dargestellt. Der Puls-Atemquotient stellt das Verhältnis von Herzfrequenz zu Atemfrequenz dar. Er beschreibt, wie oft das Herz während eines Atemzyklus schlägt. Eine Ganzzahligkeit von 4:1 im Schlaf bei Gesunden ist ein Zeichen von Regeneration und Erholung (siehe 2.3).



**Abbildung 32 Puls-Atemquotient im zeitlichen Verlauf**

## **Beratung und Feedback**

Das Chronocardiogramm stellt ein Instrument zur Gesundheitsmessung dar und ist daher für die persönliche Gesundheitsberatung sehr gut geeignet. Die intuitive Darstellung kann die Reflexion über die persönliche Zeitstruktur unterstützen und das Bewusstsein darüber fördern.

Durch Analyse der einzelnen Parameter entsteht auch eine quantitative Erfassung der vegetativen Aktivierung, der Schlafqualität bzw. der Schlafarchitektur.

Das Human Research Institut hat hierfür eine strukturierte Bewertungsmethode entwickelt. Über 2 Fragebögen zum Befinden und zum Schlaf, kann die subjektive Einschätzung und Bewertung mit der apparativen Messmethode abgeglichen und erweitert werden.

Je nach Kontext und Anwendungsgebiet (Coaching, Präventionsmedizin, Rehabilitation etc.) können im persönlichen Gespräch Schwerpunkte gesetzt und Veränderungspotentiale identifiziert werden.

Anhand des Tätigkeitsprotokolls können gezielt Ressourcen und salutogenetische Faktoren (zum Beispiel Schlaf, Waldspaziergänge etc.) sowie problematische Einflüsse (zum Beispiel Stress am Arbeitsplatz oder im Privatleben) erfasst werden.

Das persönliche Gespräch ist dabei zu bevorzugen, da sich viele Zusammenhänge erst im Dialog erschließen.

Erweitert kann die HRV auch im Rahmen der Psychotherapie als Instrument verwendet werden.

Im Sinne des Taoismus und der traditionellen chinesischen Medizin kann der Sympathikusaktivität die YANG und der Vagusaktivität die YIN Qualität zugeordnet werden. Im Chronocardiogramm wird die enantiomere Wechselbeziehung zwischen YIN und YANG um den zeitlichen Aspekt erweitert. Damit entsteht eine Bahn, eine Art Zeit- bzw. Raumvektor. Man sieht diesen Bewegungsrhythmus im Bild und kann empfinden, dass man als Mensch in ein Universum mit rhythmischer Grundkonstitution eingebunden ist.

In den Prozessen des unbewussten, autonomen Nervensystems kann im Sinne der Einheitswirklichkeit ein symbolisches Korrelat für das Unbewusste gesehen werden. Der Tiefenpsychologe Carl Gustav Jung schreibt dazu in seinem Spätwerk *Mysterium Coniunctionis*: „ So gut nämlich der Mensch einen Körper hat, der sich im Prinzip vom Tierleib nicht unterscheidet, so hat auch seine Psychologie gewissermaßen untere Stockwerke, zu allertiefst die transzendente Unbegreiflichkeit und Paradoxie der sympathischen und parasymphatischen psychoiden Vorgänge“. (54)

## 2.6 Anthropometrie

Um den Ernährungszustand, morphologische Merkmale des Körpers und die Körperzusammensetzung (Muskel- und Fettmasse) zu erheben, besteht eine Vielzahl an Methoden. Im Folgenden werden die im Rahmen der ESAN Studie eingesetzten Methoden benannt:

- **Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index**

Die Körpergröße und das Körpergewicht werden mit einer elektronischen Personenwaage mit integrierter Einheit zur Körpergrößenmessung erfasst. Der Body Mass Index (BMI) wird anhand folgender Formel:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körpergröße}^2}$$

berechnet. Das Körpergewicht wird dabei in Kilogramm und die Körpergröße in Meter eingesetzt.

- **Taillenumfang, Hüftumfang, Taille-Hüft-Verhältnis**

Der Taillenumfang wird in der Mitte zwischen Beckenkamm und Rippenbogen gemessen. Er gibt Auskunft über den Anteil an stoffwechselaktivem Bauchfett (Viszerafett) und ist damit wichtiger Parameter für die Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen. Der Hüftumfang ist der horizontale Umfang des Gesäßes und wird an der breitesten Stelle in Zentimeter gemessen. Das Taille-Hüft-Verhältnis errechnet sich zu:

$$\text{Taille – Hüft – Verhältnis} = \frac{\text{Taillenumfang}}{\text{Hüftumfang}}$$

- **Tricepshautfalte**

Die Tricepshautfalte wird mit einem Kaliper am hängenden, nicht dominanten Arm über dem Musculus triceps brachii gemessen. Sie ist repräsentativ für die Gesamtkörperfettmasse.

- **Bioimpedanzanalyse**

Die Bioimpedanz entspricht dem komplexen elektrischen Widerstand des Körpers. Durch Auswertung der resistiven und kapazitiven Eigenschaften des biologischen Gewebes kann die Hydratation, die fettfreie Masse, die Fettmasse, die Körperzellmasse und die extrazelluläre Masse angegeben werden.

- **Lipometrie**

Mit der Lipometrie wird mittels optischer Messtechnik an 8 Stellen des Körpers die Dicke der Fettschicht gemessen und digital ein Profil des Fettkleids erstellt. Die Messpunkte dafür sind der Nacken, der obere und untere Rücken, Triceps, Oberschenkel, Wade, Brustkorb und die Hüfte.

- **Ultraschall**

Mittels Ultraschallmessung kann das subkutane Fettgewebe in Abgrenzung der darunterliegenden Muskelfaszie nach digitaler Bildverarbeitung direkt bestimmt werden.

## **2.7 Statistik**

Für die statistische Auswertung wurde MS Excel und SPSS Version 22 verwendet.

Die Parameter der autonomen Regulation (Herzrate, Gesamtherzratenvariabilität, Vagustonus, vegetativer Quotient, Puls-Atemquotient, Schlafdauer und Schlafqualität) wurden jeweils bei Tag und bei Nacht mit altersentsprechenden Normwerten aus einer Datenbank des Human Research Instituts verglichen und hieraus Perzentilwerte errechnet.

Für die deskriptive Statistik wurden Medianwerte verwendet, da diese im Vergleich zu Mittelwerten unempfindlicher gegen extreme Werte sind.

Der Vergleich der Gruppen jeweils bei Tag und bei Nacht wurde mittels Box Plots veranschaulicht.

Da die Werte nicht normalverteilt sind, wurde für die Korrelationsanalyse, der nicht parametrische Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

Die Analysen wurden mit einem bootstrap von 10000 durchgeführt.

Ein P-Wert  $< 0,001$  wird als statistisch signifikant betrachtet.

### 3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 78 Probandinnen in die Studie mit eingeschlossen. Diese wurden in 5 Gruppen unterteilt.

Tabelle 3 zeigt die Aufteilung der Probandinnen in die Untergruppen und die Anzahl der Probandinnen bei denen Extrasystolen aufgetreten sind.

	ohne Extrasystolen	mit Extrasystolen
	Anzahl	Anzahl
Anorexie Pat	11	1
Normalgewichtige	15	2
Übergewichtige	16	1
Adipöse	13	0
Athletinnen	18	1
Gesamt	73	5

**Tabelle 3 Probandinnen mit und ohne Extrasystolen**

Tabelle 4 zeigt die Perzentilwerte der Herzrate im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	HR_wach_perz	HR_schlaf_perz
	[1/min]	[1/min]
	Median	Median
Anorexie Pat	35,50	29,00
Normalgewichtige	39,20	44,10
Übergewichtige	42,10	39,45
Adipöse	56,70	81,70
Athletinnen	12,70	14,25
Gesamtmittelwert	33,50	35,90

**Tabelle 4 Medianwerte der Perzentile der Herzraten im Tag- Nachtvergleich**

Tabelle 5 zeigt die Perzentilwerte der Gesamtherzratenvariabilität im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	SDNN_wach_perz [ms]	SDNN_schlaf_perz [ms]
	Median	Median
Anorexie Pat	43,80	57,50
Normalgewichtige	54,20	49,50
Übergewichtige	54,90	53,60
Adipöse	20,70	25,40
Athletinnen	86,75	84,45
Gesamtsumme	49,30	53,80

**Tabelle 5 Medianwerte der Perzentile der Gesamtvariabilität im Tag- Nachtvergleich**

Tabelle 6 zeigt die Perzentilwerte der respiratorischen Sinusarrhythmie im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	logRSA_wach_perz [lg ms]	logRSA_schlaf_perz [lg ms]
	Median	Median
Anorexie Pat	43,30	49,90
Normalgewichtige	57,50	60,70
Übergewichtige	55,65	53,35
Adipöse	25,50	23,10
Athletinnen	85,05	84,10
Gesamtsumme	62,40	54,70

**Tabelle 6 Medianwerte der Perzentile der respiratorischen Sinusarrhythmie im Tag- Nachtvergleich**

Tabelle 7 zeigt die Perzentilwerte des Sympathikotonus im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	lnLF_wach_perz [ln ms <sup>2</sup> ]	lnLF_schlaf_perz [ln ms <sup>2</sup> ]
	Median	Median
Anorexie Pat	17,70	50,80
Normalgewichtige	71,30	60,80
Übergewichtige	47,10	52,65
Adipöse	36,10	24,30
Athletinnen	85,40	84,00
Gesamtsumme	46,60	53,30

**Tabelle 7 Medianwerte der Perzentile des Sympathikotonus im Tag- Nachtvergleich**

Tabelle 8 zeigt die Perzentilwerte der vegetativen Quotienten im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	VQ_wach_perz [1]	VQ_schlaf_perz [1]
	Median	Median
	Anorexie Pat	27,70
Normalgewichtige	51,80	37,20
Übergewichtige	51,90	45,80
Adipöse	73,00	53,80
Athletinnen	27,80	45,60
Gesamtsumme	45,30	44,40

**Tabelle 8 Medianwerte der Perzentile des vegetativen Quotienten im Tag- Nachtvergleich**

Tabelle 9 zeigt die Absolutwerte des Puls-Atemquotienten im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	QPA_wach_abs [1]	QPA_schlaf_abs [1]
	Median	Median
	Anorexie Pat	5,73
Normalgewichtige	5,62	4,05
Übergewichtige	5,95	3,71
Adipöse	6,00	4,34
Athletinnen	5,10	3,45
Gesamtsumme	5,65	3,99

**Tabelle 9 Medianwerte des Puls-Atemquotienten im Tag- Nachtvergleich**

Tabelle 10 zeigt die Perzentilwerte der Schlafdauer bzw. Schlafqualität im Vergleich zwischen Tag und Nacht bei den 5 Gruppen.

	Schlafdauer [h]	SQ_perz [%]
	Median	Median
	Anorexie Pat	8,54
Normalgewichtige	8,10	32,10
Übergewichtige	8,00	41,50
Adipöse	8,83	54,10
Athletinnen	8,08	37,60
Gesamtsumme	8,25	40,30

**Tabelle 10 Medianwerte der Schlafdauer und der Schlafqualität**

Abbildung 33 stellt die Perzentilwerte der Herzrate der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

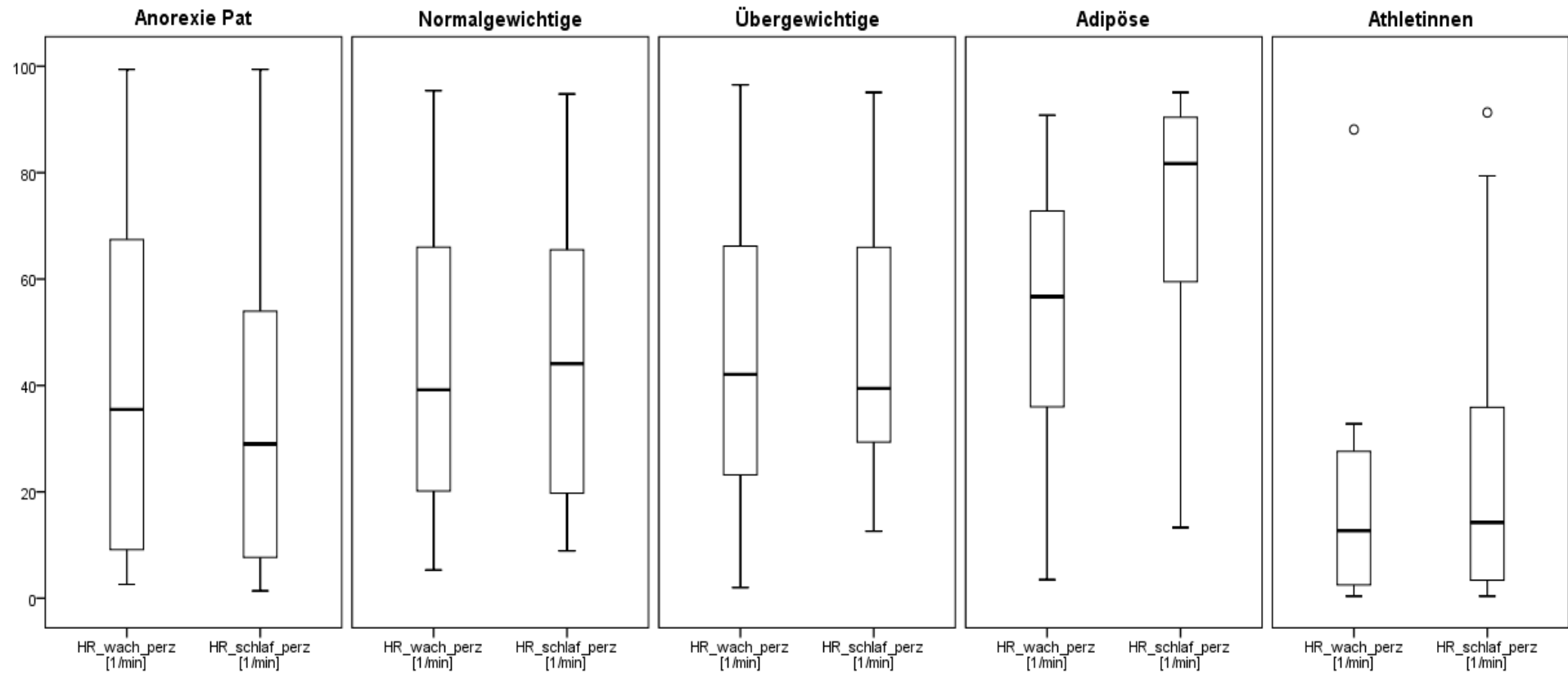


Abbildung 33 Boxplots der Perzentilwerte der Herzraten bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 34 stellt die Perzentilwerte der Gesamtherzratenvariabilität der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

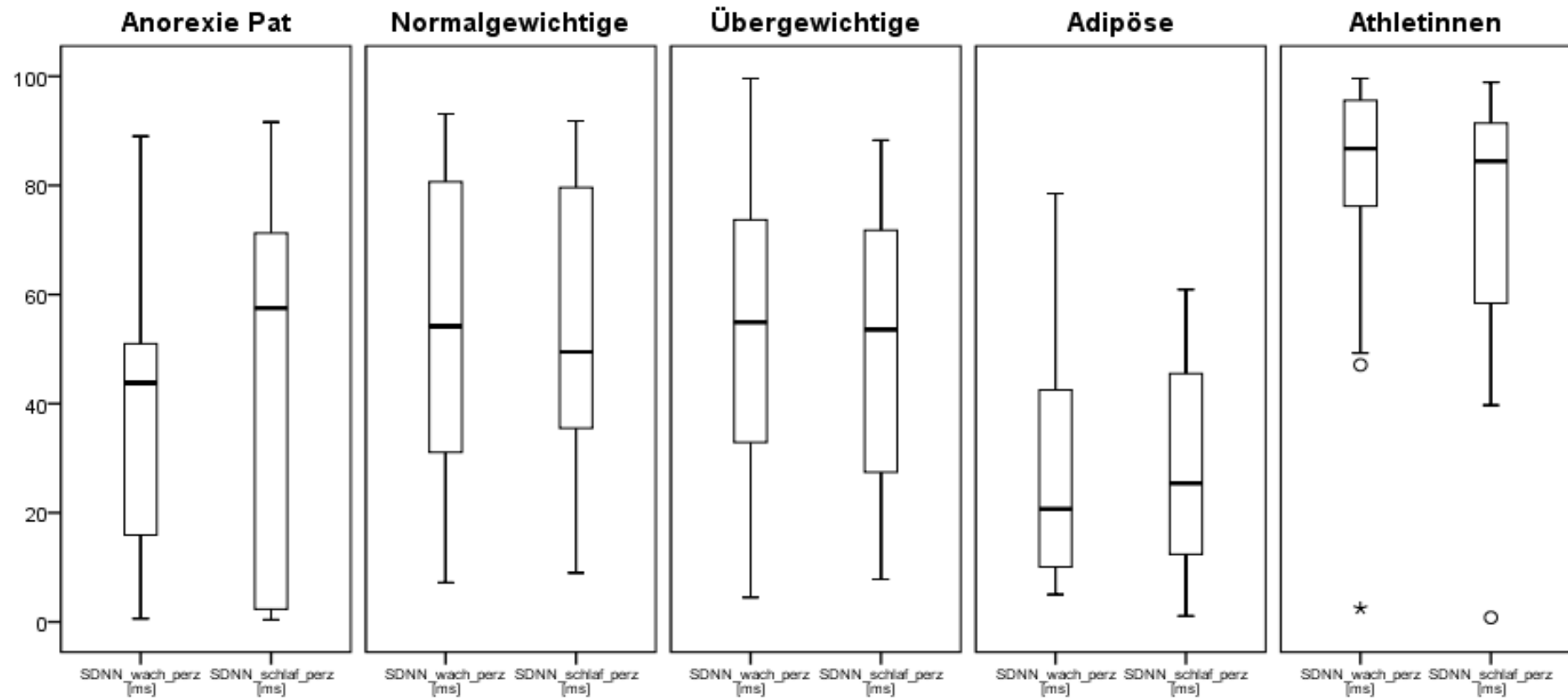


Abbildung 34 Boxplots der Perzentilwerte der Gesamtvariabilität bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 35 stellt die Perzentilwerte des Vagustonus der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Boxplot dar.

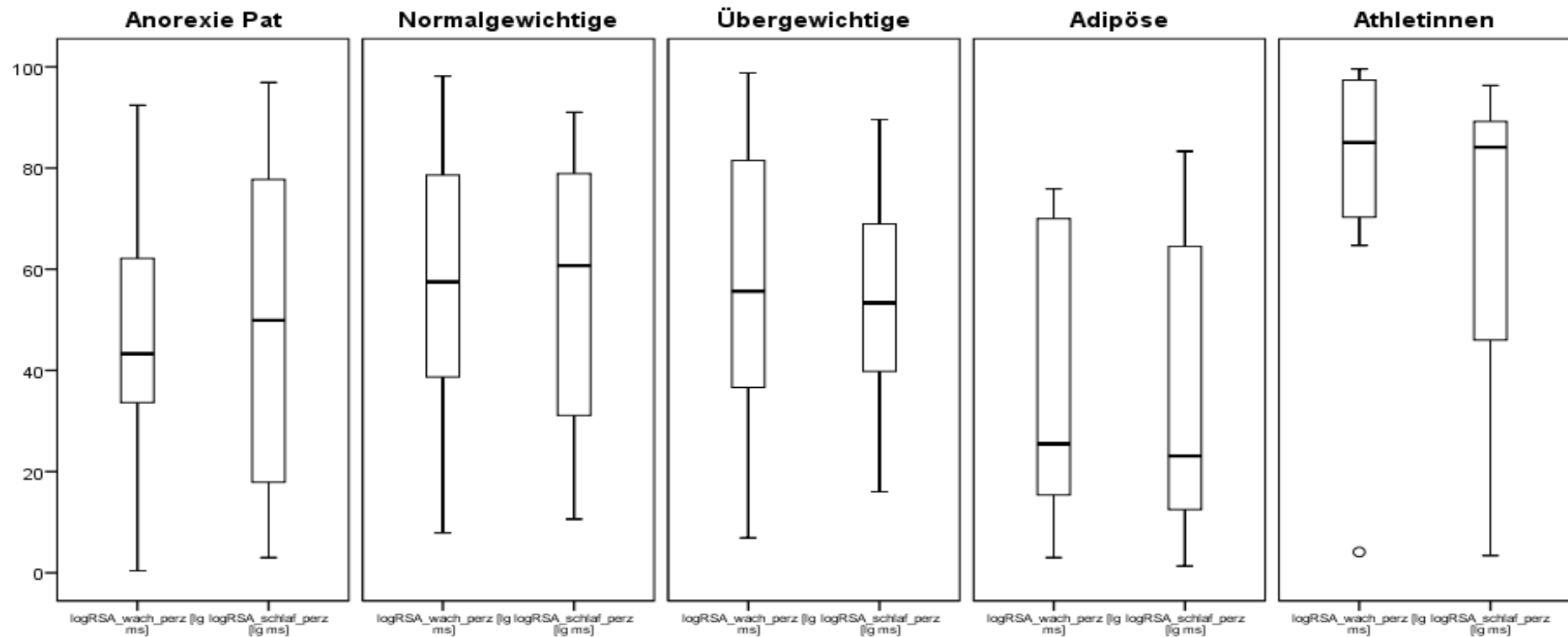


Abbildung 35 Boxplots der Perzentilwerte des Vagustonus bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 36 stellt die Perzentilwerte des Sympathikotonus der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

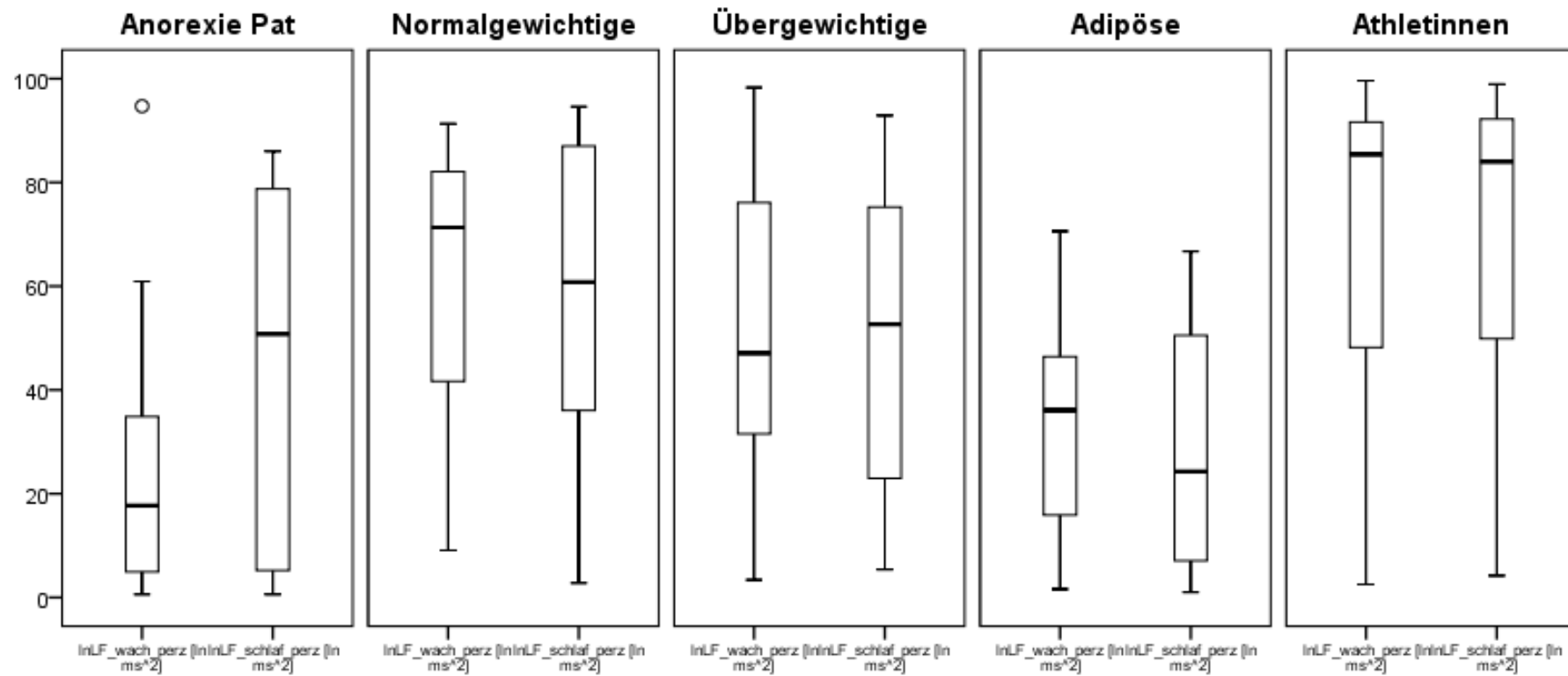


Abbildung 36 Boxplots der Perzentilwerte des Sympathikotonus bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 37 stellt die Perzentilwerte des vegetativen Quotienten der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

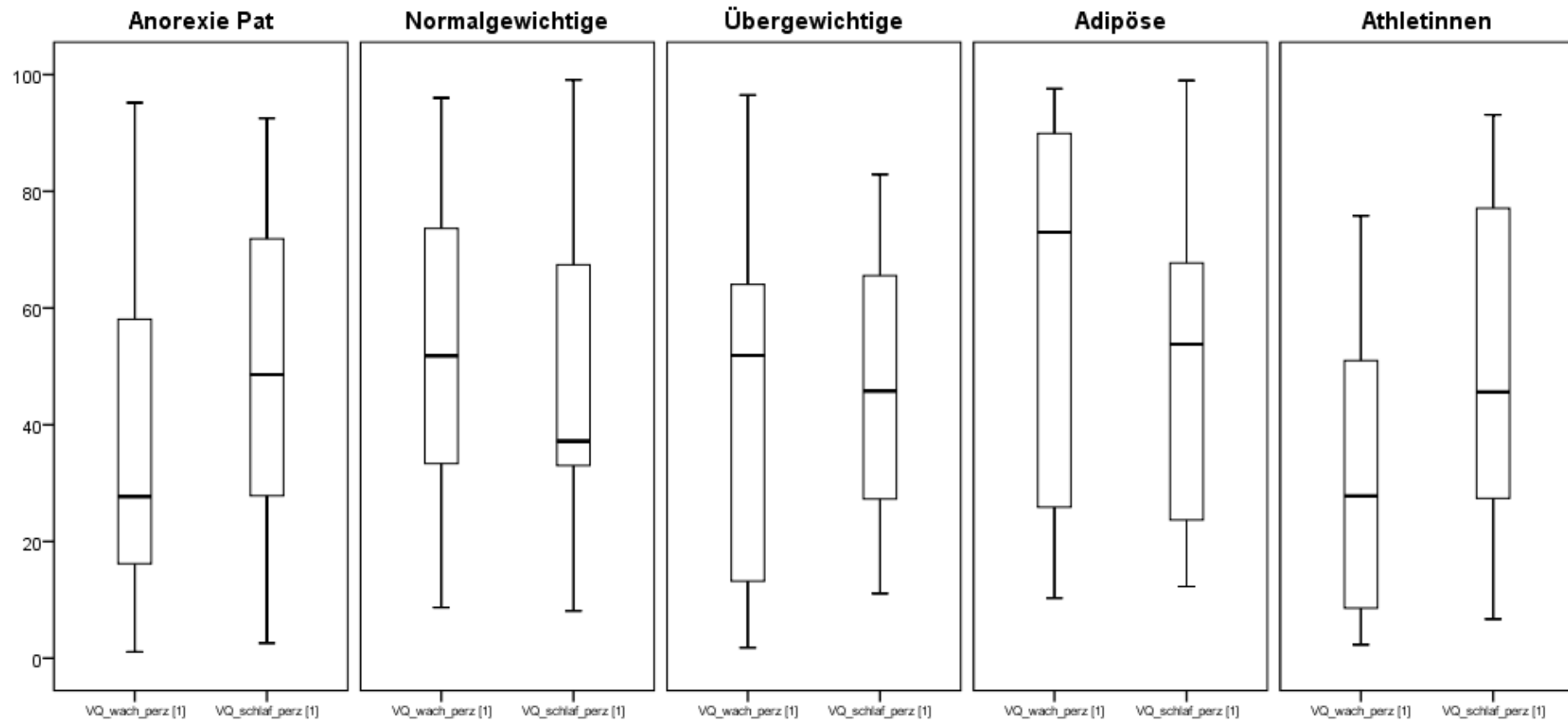


Abbildung 37 Boxplots der Perzentilwerte des vegetativen Quotienten bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 38 stellt die Absolutwerte des Puls-Atemquotienten der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

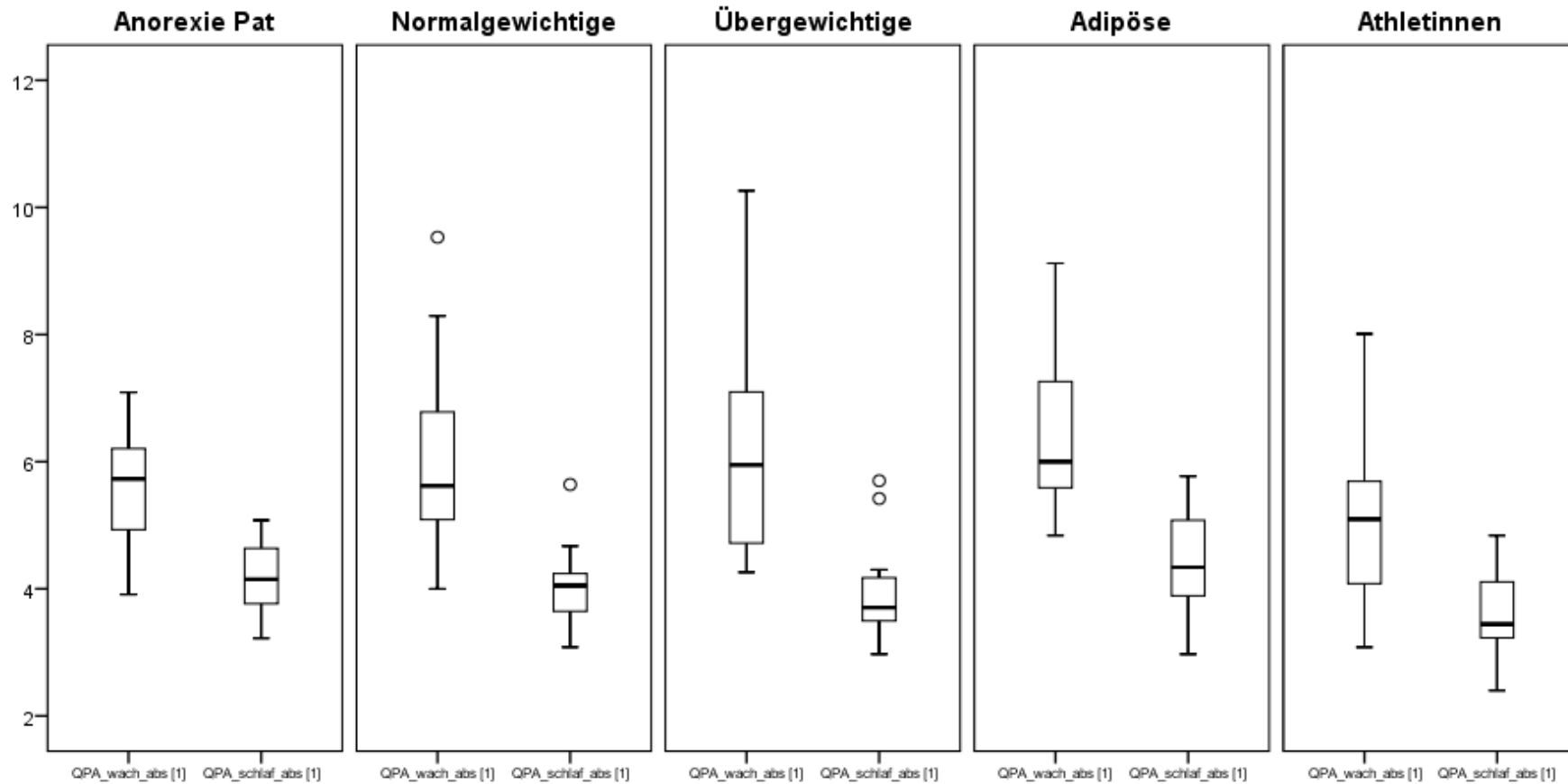


Abbildung 38 Boxplots der Puls-Atemquotienten bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 39 stellt die Perzentilwerte der Schlafqualität der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

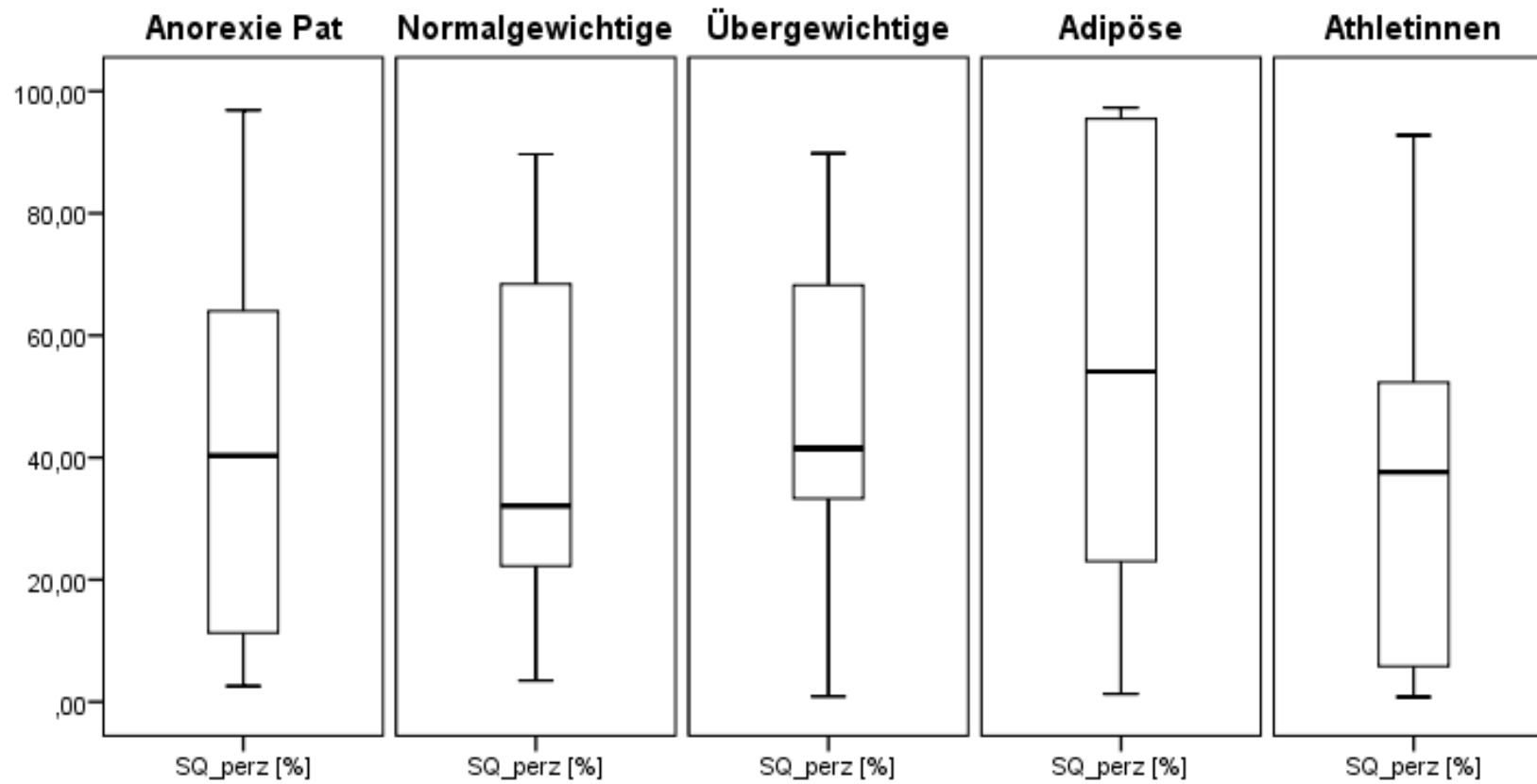


Abbildung 39 Boxplots der Perzentilwerte der Schlafqualität bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

Abbildung 40 stellt die Absolutwerte der Schlafdauer der 5 Gruppen im Vergleich zwischen Tag und Nacht in einem Box Plot dar.

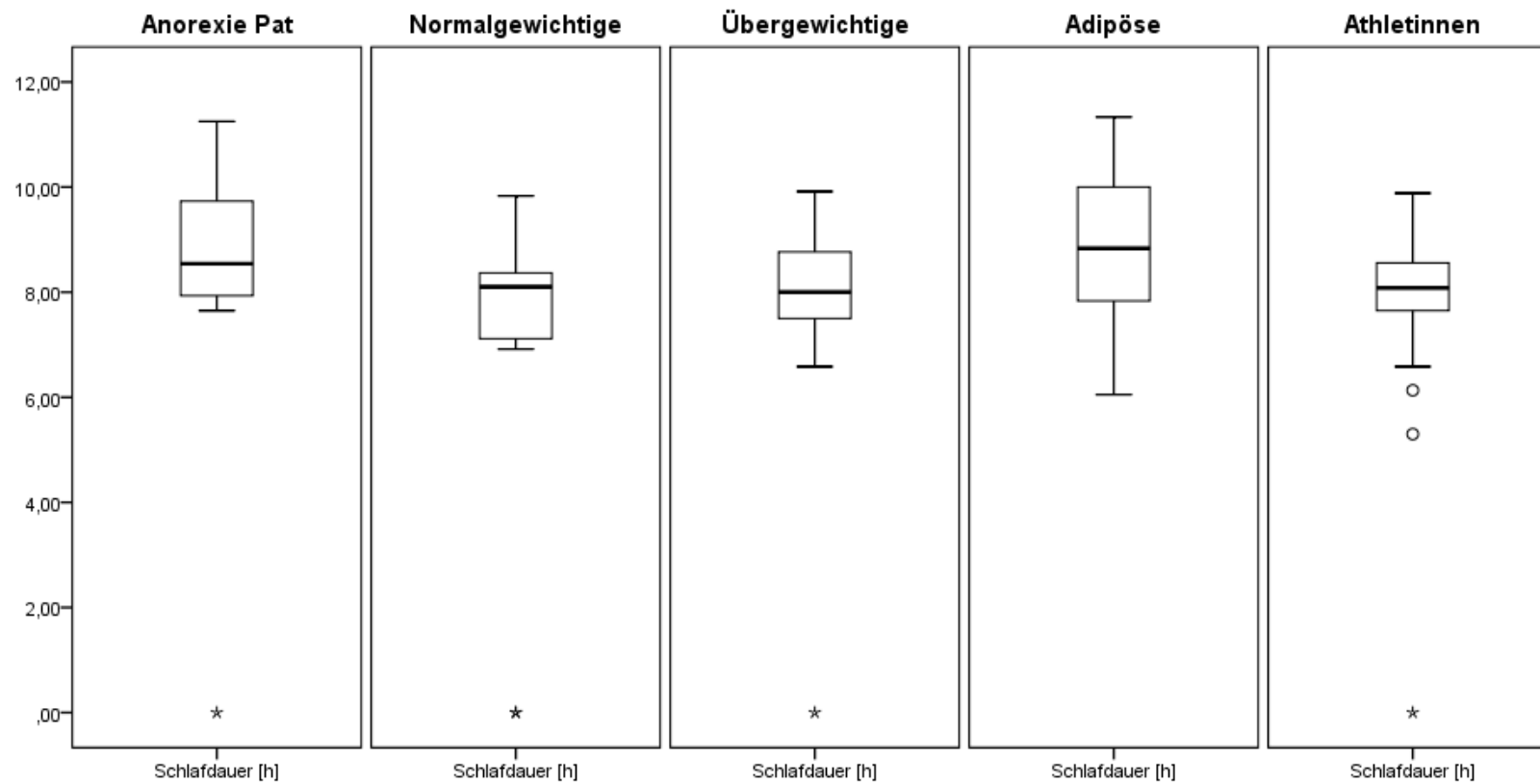
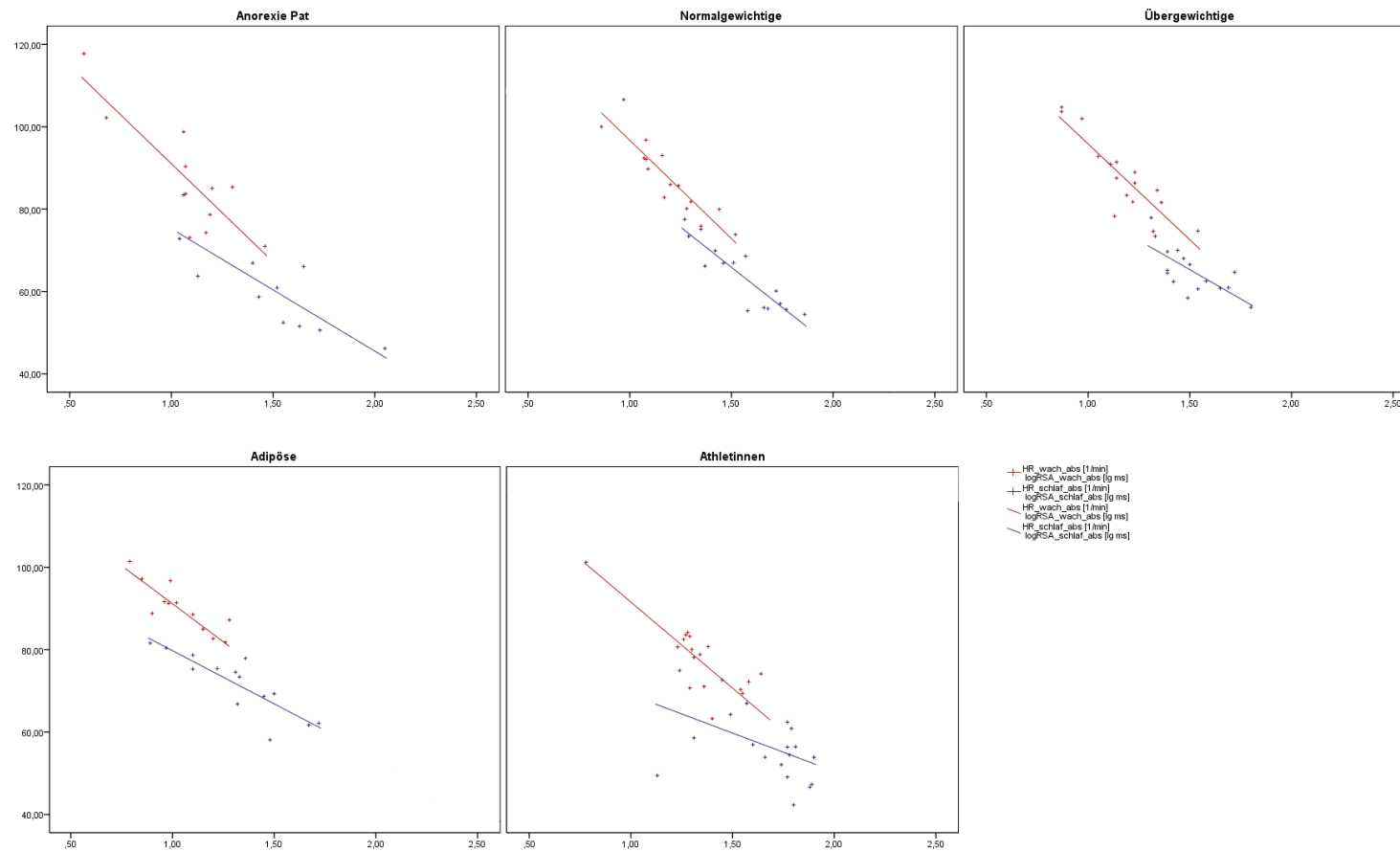


Abbildung 40 Boxplots der Absolutwerte der Schlafdauer bei Tag und bei Nacht im Gruppenvergleich

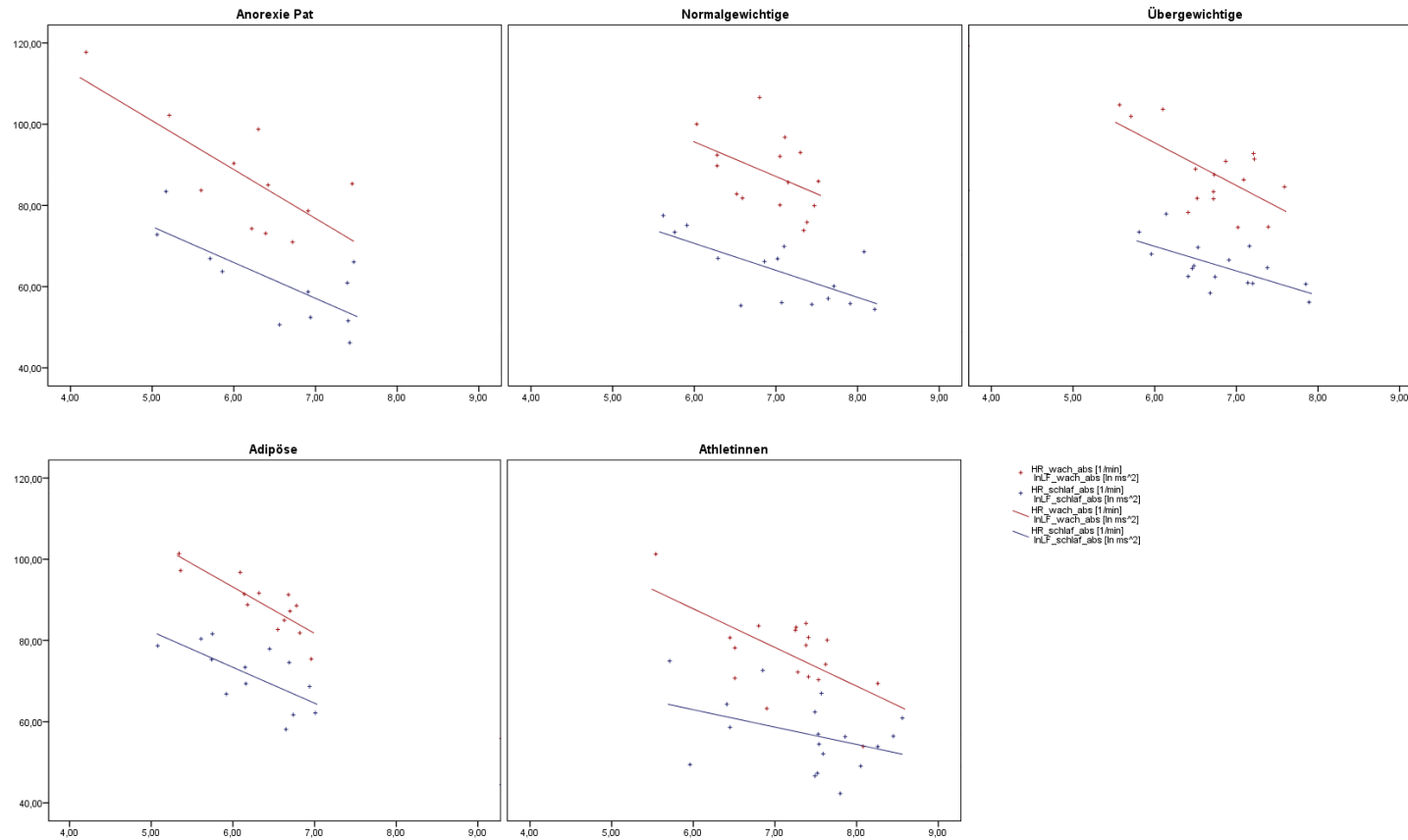
Abbildung 41 zeigt die Herzrate als Funktion des Vagustonus bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich.



**Abbildung 41 Herzrate als Funktion des Vagustonus bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich**

Die Herzrate und der Vagustonus haben eine statistisch signifikante negative Korrelation von  $-0,851$  (95% Konfidenzintervall  $-0,741$  bis  $-0,916$ ,  $p < 0,001$ ) am Tag und eine statistisch signifikante negative Korrelation von  $-0,781$  (95% Konfidenzintervall  $-0,623$  bis  $-0,884$ ,  $p < 0,001$ ) während des Schlafs.

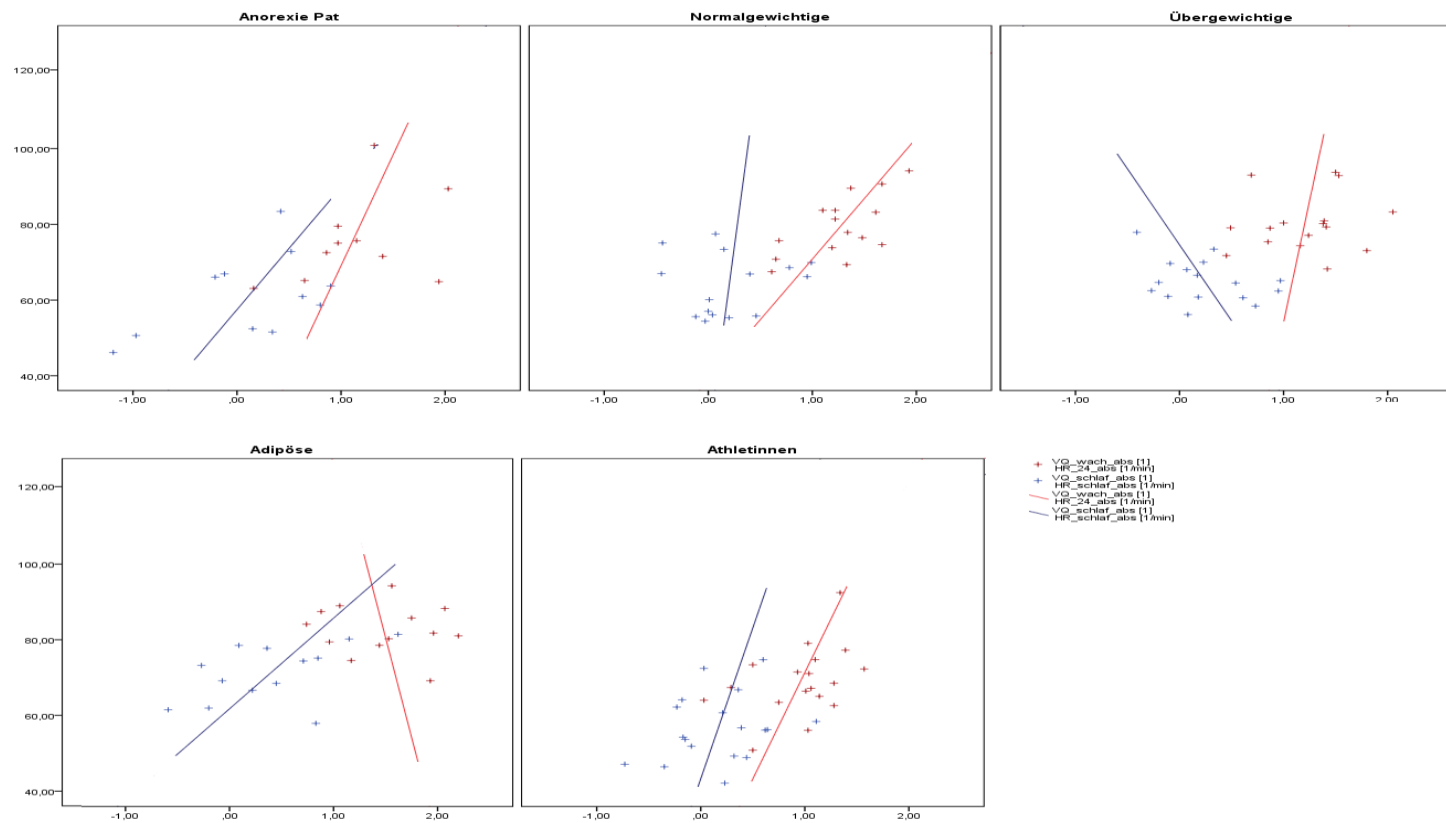
Abbildung 42 zeigt die Herzrate als Funktion von lnLF bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich.



**Abbildung 42 Herzrate als Funktion von lnLF bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich**

Die Herzrate und lnLF haben eine statistisch signifikante negative Korrelation von  $-0,547$  (95% Konfidenzintervall  $-0,337$  bis  $-0,712$ ,  $p < 0,001$ ) am Tag und eine statistisch signifikante negative Korrelation von  $-0,672$  (95% Konfidenzintervall  $-0,503$  bis  $-0,792$ ,  $p < 0,001$ ) während des Schlafs.

Abbildung 43 zeigt die Herzrate als Funktion des vegetativen Quotienten VQ bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich.



**Abbildung 43 Herzrate als Funktion des vegetativen Quotienten VQ bei Tag (rot) und bei Nacht (blau) im Gruppenvergleich**

Die Herzrate und der vegetative Quotient haben eine statistisch signifikante positive Korrelation von 0,430 (95% Konfidenzintervall 0,215 bis 0,611,  $p < 0,01$ ) am Tag und eine statistisch signifikante positive Korrelation von 0,207 (95% Konfidenzintervall -0,025 bis 0,425,  $p < 0,01$ ) während des Schlafs.

## 4 Diskussion

In der Gruppe der Anorexiepatientinnen, der Übergewichtigen und der Athletinnen hatte jeweils eine Probandin supraventrikuläre Extrasystolen. Bei den Normalgewichtigen waren es 2 Probandinnen und unter den Adipösen hatte niemand rhythmologische Auffälligkeiten. Bezüglich der elektrischen Stabilität ergeben sich also keine auffälligen Unterschiede innerhalb der Gruppen. Vereinzelt supraventrikuläre Extrasystolen stellen keine Gefahr dar. Treten diese jedoch über einen langen Zeitraum auf oder sind sie von Schwindel bzw. Atemnot begleitet, sollte eine weiterführende kardiologische Diagnostik eingeleitet werden. Grundsätzlich kann bei Vorliegen von Extrasystolen keine Analyse der Herzratenvariabilität erfolgen, da die arrhythmischen Intervalle die Frequenzanalyse verfälschen.

### **Athletinnen**

Bewegung und sportliche Aktivität spiegeln sich sehr stark in der autonomen Regulation wider. Athletinnen zeigten eine deutlich erniedrigte Herzrate (12,5 Perzentile am Tag und 14,25 Perzentile in der Nacht). Durch die körperliche Aktivität beim Sport kommt es beim Herz zur Dilatation und Hypertrophie des Herzmuskels, um das Schlagvolumen zu erhöhen. Bei gleichem Herzminutenvolumen sinkt dadurch die Ruheherzfrequenz. Die Diastole wird verlängert, wodurch die Koronar- und Myokardperfusion verbessert wird.

Bei den Athletinnen zeigte sich außerdem sowohl ein erhöhter Vagustonus (85,05 Perzentile am Tag und 84,10 Perzentile in der Nacht) als auch eine erhöhte Gesamtherzratenvariabilität (86,75 Perzentile am Tag und 84,45 Perzentile in der Nacht).

Der genaue Mechanismus und Zusammenhang zwischen Training und Erhöhung des Vagustonus ist bisher nicht bekannt. Man nimmt an, dass Angiotension II und Stickstoffmonoxid als Mediatoren eine Rolle spielen könnten. (55)

Der erhöhte Vagustonus ist ein Schutzfaktor bei kardiovaskulären, entzündlichen und Tumorerkrankungen und fördert die Regeneration. (siehe 2.3) Wird zu viel und intensiv trainiert, kommt es zum Überwiegen kataboler Prozesse im Körper und zur Auszerrung. Dies ist besonders auch dann der Fall, wenn das Leistungsdenken der Arbeitswelt auf die Freizeit übertragen wird, sodass aus gesunder Bewegung getriebener Leistungssport wird. In der Sportmedizin versucht man, die ideale Balance zwischen Beanspruchung und Erholung zu erreichen. Der Vagustonus kann als Maß für die Regenerationsfähigkeit und daher zum Trainingsmonitoring verwendet werden.

Während bei den Athletinnen auch der Sympathikotonus (85,40 Perzentile am Tag und 84,10 Perzentile in der Nacht) erhöht ist, ist insgesamt der vegetative Quotient untertags verringert (27,80 Perzentile). Dies weist auf erhöhte Leistungsbereitschaft und geringere Stressbelastung hin. Die Schlafdauer und die Schlafqualität sind bei den Athletinnen im durchschnittlichen Bereich.

Ursprünglich sollten ausschließlich Volleyballspielerinnen rekrutiert werden. Da es aber nur eine Profi-Volleyballmannschaft in Graz gibt, wurden auch Athletinnen ähnlicher Ballsportarten (Handball und Wasserball) hinzugezogen. (31)

Der Body Mass Index ist Standardindikator für Übergewicht und Adipositas.

Bei Athletinnen ist er jedoch ein schlechtes Maß für die Körperzusammensetzung, da er das Verhältnis von Muskel- zu Fettmasse nicht berücksichtigt.

### **Adipositas**

Die adipösen Probandinnen wiesen in der Nacht eine erhöhte Herzrate (81,7 Perzentile) auf. Adipositas ist oft durch Mangel an Bewegung und körperlicher Aktivität mit bedingt. Das Herzkreislaufsystem wird nicht gefordert und trainiert. Es kommt zu keiner Erhöhung des Schlagvolumens und dadurch bleibt die durch Sport induzierte kompensatorische Verringerung der Herzfrequenz aus.

Außerdem ist die erhöhte Herzfrequenz und vor allem die mangelnde Pulsabsenkung in der Nacht ein Zeichen von Stressbelastung. Auch der erhöhte vegetative Quotient (73 Perzentile) am Tag und der im Gruppenvergleich höchste Puls-Atemquotient (6:1 am Tag und im Durchschnitt 4,34: 1 in der Nacht) spricht dafür. Unter Stress neigen 30% der Personen zu verminderter Energieaufnahme, der Rest steigert die Nahrungsaufnahme und fördert damit die Gewichtszunahme. Intensive Emotionen hemmen meist die Nahrungsaufnahme. Essen kann jedoch auch kompensatorisch zur Bewältigung erlebter Emotionen dienen und so die Entstehung von Adipositas begünstigen. (21)

Die adipösen Probandinnen zeigten sowohl bei Tag (25,50 Perzentile) als auch bei Nacht (23,10 Perzentile) einen verringerten Vagustonus, ebenso war die Gesamtherzratenvariabilität am Tag (20,70 Perzentile) und in der Nacht (25,40 Perzentile) herabgesetzt. Ein verringerter Vagustonus und eine verringerte Gesamtherzratenvariabilität sind Risikofaktoren für zahlreiche Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankungen und psychiatrische Erkrankungen (siehe 2.3). Die verringerte autonome Aktivität ist dabei wahrscheinlich die Folge und nicht die Ursache der Adipositas. Bei einer Gewichtszunahme von 10% kam es unter experimentellen Bedingungen bereits zu einer Reduktion der vagalen Aktivität. (56)

Bei Adipösen, die regelmäßig Sport betreiben, konnte in einer Langzeitstudie in der Schweiz die Gesamtherzratenvariabilität im Vergleich mit jenen, die es nicht taten, um 13% gesteigert werden. (57) Bewegung kann also teilweise die negativen Effekte der Adipositas auf die autonome Aktivität kompensieren.

Die adipösen Probandinnen schliefen im Durchschnitt am längsten (Medianwert: 8 Stunden und 50 Minuten) und wiesen eine erhöhte Schlafqualität auf (54,10 Perzentile). Sowohl Schlafdauer als auch Schlafqualität wiesen eine hohe Streuung auf. Zu viel Schlaf trägt neben verminderter Aktivität und Handlungsmotivation zur Entwicklung der Adipositas bei.

Bei der Adipositas ist nicht nur der Body Mass Index, sondern auch die Verteilung des Fettgewebes im Körper von Bedeutung. Viszerales Bauchfett ist stoffwechselaktiv und daher ein Risikofaktor für Arteriosklerose und die damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen. Männer tendieren eher zum sogenannten Apfeltyp mit der Fettansammlung

im Abdominalbereich während Frauen häufiger ein gynoides Muster mit höherer Fettansammlung im Hüft- und Beckenbereich sowie in den Extremitäten aufweisen.

In der Gruppe der Übergewichtigen waren die autonomen Parameter im Durchschnitt. Die Auswirkungen von übermäßiger Fettmasse auf die vegetative Regulation wurden erst bei den adipösen Probandinnen auffällig. Leichtes Übergewicht ist in Bezug auf die vegetative Gesundheit folglich nicht unbedingt schädlich, was auch mit Krankheitsrisikoabschätzungen für leicht Übergewichtige in anderen Bereichen übereinstimmt.

### **Anorexia nervosa**

Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigten eine verringerte Herzrate, vor allem in der Nacht (29 Perzentile). Eine mögliche Erklärung für die Bradykardie ist die negative Energiebilanz und das damit verbundene Untergewicht (BMI < 17,5). Aufgrund verminderter Kalorienzufuhr steht dem Organismus wenig Energie zur Verfügung. Der Körper reagiert mit Einsparung im Energieverbrauch und verlangsamt sämtliche Vitalparameter, darunter auch die Herzfrequenz.

Die Bradykardie darf nicht mit der niedrigen Herzfrequenz infolge körperlicher Aktivität bei Athletinnen verwechselt werden, wenn auch bei der Anorexia athletica der Gewichtsverlust in erster Linie durch körperliche Aktivität provoziert wird.

Um den Gewichtsverlust infolge von körperlicher Aktivität gering zu halten, wird bei Patientinnen mit Anorexia nervosa während des stationären Aufenthalts die sportliche Aktivität eingeschränkt.

Die verringerte Kalorienaufnahme und die knappen körperlichen Reserven könnten auch den verringerten Sympathikotonus (17,70 Perzentile) und einen niedrigeren vegetativen Quotienten (27,7 Perzentile) am Tag erklären. Patientinnen mit Anorexia nervosa fühlen sich oft matt, schwach und energielos.

Die Gesamtherzratenvariabilität (43,80 Perzentile am Tag und 57,70 Perzentile in der Nacht) und der Vagustonus (43,40 Perzentile am Tag und 49,90 Perzentile in der Nacht) sind im Durchschnitt. Dies ist unerwartet hoch und möglicherweise dadurch erklärbar, dass viele Patientinnen, die im Rahmen der Studie gemessen wurden, schon länger in Therapie und somit teilweise wieder rehabilitiert waren. Bei 2 extremen Fällen der Anorexia nervosa mit BMI < 14 waren Gesamtherzratenvariabilität und Vagustonus jeweils stark verringert.

Die durchschnittliche Schlafdauer (8 Stunden und 32 Minuten) und Schlafqualität (40,30 Perzentile) war nicht signifikant anders als bei Normalgewichtigen.

Insgesamt war es sehr schwierig, Patientinnen mit Anorexia nervosa zu rekrutieren.

In der Stadt Graz werden im LKH Süd West, Standort Süd und im Krankenhaus der barmherzigen Brüder in Eggenberg Patientinnen mit Anorexia nervosa stationär betreut.

In der Kontrollgruppe der Normalgewichtigen entsprachen die Parameter der autonomen Regulation, mit Ausnahme des erhöhten Sympathikotonus am Tag (71,30 Perzentile), etwa dem Durchschnitt. Der hohe Sympathikotonus deutet auf eine Stressbelastung in dieser Gruppe hin.

Da der Sympathikotonus mit lnLF assoziiert wird, würde man erwarten, dass mit steigender lnLF auch die Herzfrequenz ansteigt. Dies ist jedoch nicht der Fall, bei allen

Gruppen nimmt die Gesamtherzratenvariabilität, also sowohl der lnLF also auch der lnHF Anteil, mit steigender Herzfrequenz ab. Dies ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass Flexibilität und Adaptivität der Herzfrequenz bei höherer Grundbelastung insgesamt abnehmen. Der Vagustonus korreliert dabei erwartungsgemäß sowohl am Tag (-0,851) als auch in der Nacht (-0,781) stärker negativ mit der Herzfrequenz als lnLF (-0,547 am Tag und -0,672 in der Nacht). Daher korreliert der vegetative Quotient VQ, also der Quotient aus lnLF und lnHF, insgesamt positiv (0,430 am Tag und 0,207 in der Nacht) mit der Herzfrequenz, gibt also die Auswirkung des Sympathikotonus auf die Herzfrequenz besser wieder.

### **Limitationen und Conclusio**

Auch wenn das Messgerät sehr gut akzeptiert und angenommen wurde, gaben etwa 10% der Probandinnen an, durch das Messgerät in ihrer Schlafqualität beeinträchtigt gewesen zu sein.

Die errechneten Integral- und Summenwerte, die für die statistische Auswertung herangezogen wurden, geben ein quantitatives Ergebnis, spiegeln aber nicht die qualitativen Aspekte des Chronocardiogramms wider. Die qualitative und strukturelle Bewertung kann durch den erfahrenen und geschulten Berater im Dialog mit dem Probanden bzw. der Probandin erfolgen. Stressbelastungen, der Chronotypus und Veränderungen der biologischen Rhythmen waren in der qualitativen Analyse oft erkennbar.

Generell sind die Einflussfaktoren auf die vegetative Regulation sehr vielfältig und komplex. Der Einfluss von Bewegung auf die autonome Regulation konnte in der Studie eindeutig gezeigt werden. Der Zusammenhang von autonomer Regulation und Ernährungszustand zeigte sich ebenso, wobei die Veränderung der vegetativen Parameter eher als eine Folge der ernährungsassoziierten Erkrankungen wie Anorexia nervosa und Adipositas anzusehen ist.

Die Herzratenvariabilitätsanalyse kann ein wichtiger Baustein im Rahmen eines ganzheitlichen Diagnose- und Therapiemanagements beider Erkrankungen sein und ist zum allgemeinen Gesundheits- und Trainingsmonitoring sehr gut geeignet.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Egger J. Theorie der Körper-Seele-Einheit. Psychologische Medizin. 2012.
2. Mark RE. Klinik und Therapie der Vegetativen Dystonie: Springer-Verlag; 2013  
2013-07-29. 347 p.
3. Moser M. Vorlesungsunterlagen Chronobiologie und Chronomedizin 2014.
4. Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen: Springer; 2007.
5. Feigl G. Vorlesungsunterlagen zur Anatomie des vegetativen Nervensystems. 2014.
6. Montiel-Castro AJ, Gonzalez-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2013;7:70.
7. Enders G. Darm mit Charme: Ullstein; 2014.
8. Gorkiewicz G. Vortrag im Rahmen des Mikrobiomsymposiums an der Medizinischen Universität Graz. 2015.
9. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes care*. 2010;33(10):2277-84.
10. Holzer P. Die Mikrobiom-Darm-Gehirn Achse. Vortrag im Rahmen einer Sitzung wissenschaftlichen Gesellschaft der Ärztinnen und Ärzte in der Steiermark 2015.
11. Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*. 2000;16(10):866-73.
12. Nakamura E, Uneyama H, Torii K. Gastrointestinal nutrient chemosensing and the gut-brain axis: significance of glutamate signaling for normal digestion. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28 Suppl 4:2-8.
13. Kitamura A, Tsurugizawa T, Uematsu A, Torii K, Uneyama H. New therapeutic strategy for amino acid medicine: effects of dietary glutamate on gut and brain function. *Journal of pharmacological sciences*. 2012;118(2):138-44.
14. Kondoh T, Mallick HN, Torii K. Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(3):832S-7S.
15. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;817:115-33.
16. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2014;36(10):940-9.
17. Forsythe P, Kunze WA, Bienenstock J. On communication between gut microbes and the brain. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(6):557-62.
18. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*. 2013;74(10):720-6.
19. Jetlag kann zu Übergewicht führen 2014 [cited 2016 24. 02]. Available from: <http://www.n-tv.de/wissen/Schichtarbeit-und-Jetlag-koennen-zu-Uebergewicht-fuehren-article13789851.html>.
20. Moser M, Penter R, Fruehwirth M, Kenner T. Why life oscillates--biological rhythms and health. Conference proceedings : Annual International Conference of the

- IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2006;1:424-8.
21. Ehlert U, von Känel R. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie: Springer; 2011.
  22. Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. Chronobiologie und Chronomedizin 1998, 2013.
  23. Fujimoto S, Mizuno R, Saito Y, Nakamura S. Clinical application of wave intensity for the treatment of essential hypertension. Heart and vessels. 2004;19(1):19-22.
  24. Bettermann H, von Bonin D, Fruhwirth M, Cysarz D, Moser M. Effects of speech therapy with poetry on heart rate rhythmicity and cardiorespiratory coordination. International journal of cardiology. 2002;84(1):77-88.
  25. Wikipedia. Standard hypnogram of normal sleep. 2012.
  26. Grünewald P, Moser M, Gutberlet W. Wachsen am Widerstand - Adaptive Resilienz: Fulda Verlag; 2015.
  27. Kresse A. Vorlesungsunterlagen Neuropathophysiologie 2013.
  28. Eggenberger C, Klein S, Moser M. The HiGrid Vision - A Tightrope Walk 2010.
  29. Muster M, Zielinski R. Bewegung und Gesundheit 2006.
  30. Wallner-Liebmann S. Seminarunterlagen Anthropometrie und Ernährungsmedizin. 2014.
  31. Hammerl K. Ernährungszustand und subkutane Fett-Topographie von Athletinnen im Vergleich zu adipösen Frauen bei ähnlicher Energieaufnahme – eine Ist-Zustands-Analyse 2015.
  32. Sozialmedizin If. Lehrunterlagen: Prävention von koronaren Herzerkrankungen und von Krebserkrankungen. Graz 2013.
  33. Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2014;17(4):312-8.
  34. Lysne V. Epidemiologische Entwicklung der Adipositas in den USA seit 1991 2011. Available from: <http://www.friskogfunksjonell.no/bmi-og-verdien-av-dette/>.
  35. Weber K. Vorlesungsunterlagen Wissenschaftlich fundierte Krankheitsprävention. 2014.
  36. Purtscher K. Ess-Störungen. Vorlesungsfolien Kinderpsychiatrie 2013.
  37. Salpêtrière NIdl. Un cas d'anorexie hystérique 1900. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Anorexia\\_nervosa](https://en.wikipedia.org/wiki/Anorexia_nervosa).
  38. J B, F A, S B. Elektrokardiogramm 2015 [cited 2016 03. 03]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Elektrokardiogramm>.
  39. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. Progress in cardiovascular diseases. 2012;55(3):321-31.
  40. Kraleman B, Fruhwirth M, Pikovskiy A, Rosenblum M, Kenner T, Schaefer J, et al. In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability. Nature communications. 2013;4:2418.
  41. Wikipedia. Fourier transform Wikipedia 2016 [cited 2016 03. 03]. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Fourier\\_transform](https://en.wikipedia.org/wiki/Fourier_transform).

42. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17(3):354-81.
43. Moser M, Lehofer M, Sedminek A, Lux M, Zapotoczky HG, Kenner T, et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation*. 1994;90(2):1078-82.
44. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):36-49.
45. Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Gauchez AS, Ducros V, et al. Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2014;9(9):e105328.
46. Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2013;59(3):241-59.
47. Blouet C, Schwartz GJ. Duodenal lipid sensing activates vagal afferents to regulate non-shivering brown fat thermogenesis in rats. *PLoS One*. 2012;7(12):e51898.
48. Kral JG, Paez W, Wolfe BM. Vagal nerve function in obesity: therapeutic implications. *World journal of surgery*. 2009;33(10):1995-2006.
49. Klarer M, Arnold M, Gunther L, Winter C, Langhans W, Meyer U. Gut vagal afferents differentially modulate innate anxiety and learned fear. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(21):7067-76.
50. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *Journal of medicinal food*. 2014.
51. Moser M. Das ChronoCord® Prinzip: Human Research Institute; 2016. Available from: [http://humanresearch.at/newwebcontent/?page\\_id=221](http://humanresearch.at/newwebcontent/?page_id=221)).
52. Diagnostik JR-IfN. Evaluation der Auswirkungen eines Zirbenholzumfeldes auf Kreislauf, Schlaf, Befinden und vegetative Regulation 2002.
53. Wikipedia. Standardabweichung 2016 [cited 2016 26 02]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Standardabweichung>.
54. Roth RF. Die objektive Psyche C.G. Jung und die psychophysische Einheitwirklichkeit 2001. Available from: [http://paulijungunusmundus.eu/junw/objektive\\_psyche\\_c\\_g\\_jungs.htm](http://paulijungunusmundus.eu/junw/objektive_psyche_c_g_jungs.htm).
55. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(6):303-12.
56. Masi CM, Hawkey LC, Rickett EM, Cacioppo JT. Respiratory sinus arrhythmia and diseases of aging: obesity, diabetes mellitus, and hypertension. *Biol Psychol*. 2007;74(2):212-23.
57. Felber Dietrich D, Ackermann-Liebrich U, Schindler C, Barthelemy JC, Brandli O, Gold DR, et al. Effect of physical activity on heart rate variability in normal weight, overweight and obese subjects: results from the SAPALDIA study. *European journal of applied physiology*. 2008;104(3):557-65.

## Anhang – CV

### OBERASCHER Andreas Albert

Akademischer Titel: BSc  
Adresse: Weißenbergstrasse 23  
A – 5324 Faistenau  
Tel.: 0043 680/3302557  
eMail: [andreas.oberascher@stud.medunigraz.at](mailto:andreas.oberascher@stud.medunigraz.at)  
Geburtsdatum: 24 Juni 1987  
Nationalität: Österreich



### Ausbildung

---

Seit 1 Oktober 2011	Medizinische Universität Graz Diplomstudium Humanmedizin Diplomarbeit: Autonome Regulation bei Patientinnen mit Anorexia nervosa im Vergleich zu Athletinnen, Adipösen und normalgewichtigen Kontrollpersonen
Oktober 2008 – Oktober 2012	Technische Universität Graz Bachelorstudium Biomedical Engineering Bachelorarbeit: Inbetriebnahme eines 3D Scanners für die Radiotherapie
Juli 2008	NAWI Salzburg Zusatzprüfung Biologie
2001 – 2006	HTBLA Salzburg Fachrichtung Elektrotechnik Matura mit ausgezeichnetem Erfolg abgeschlossen
1997 – 2001	Bundesgymnasium Nonntal

### Berufliche Erfahrung und Praktika

---

Oktober 2014 - Juni 2015	Studienassistent am Institut für Physiologie Betreuung der Übungen Elektrokardiographie bzw. Neurophysiologie
September 2015	Famulatur an der AMEOS Klinik Bad Aussee für Psychosomatik und Psychotherapie
Juli 2015	Famulatur in der Abteilung Psychiatrie des LKH Graz
September 2014	Famulatur in der Abteilung Psychiatrie 1 des LSF Graz
August 2014	Famulatur in der Abteilung Kinderradiologie des LKH Graz
Juli 2014	Famulatur in der Abteilung Geriatrie der GGZ Graz
März 2014 Elisabethin	Famulatur in der Abteilung Innere Medizin im KH
August 2013	Famulatur in der Abteilung Kardiologie des LKH Salzburg

September 2012 Salzburg	Famulatur in der Abteilung Neurochirurgie der CDK
August 2012	Famulatur in der Abteilung Neurologie der CDK Salzburg
Juli – August 2011 Salzburg	Ferialarbeit an der Universitätsklinik für Radiotherapie Bachelorarbeit: Inbetriebnahme eines 3D Scanners für die Radiotherapie
März – Juni 2011	Studienassistent am Institut für Medizintechnik der TU Graz Betreuung der Übungen Elektroenzephalographie bzw. Lichtmikroskopie
September 2010 Salzburg	Ferialarbeit an der Universitätsklinik für Radiotherapie Medizinphysik: Evaluierung einer IMRT-Verifikationsmethode
August 2009	Ferialarbeit im Diakonie-Krankenhaus Salzburg Krankenhausbetriebstechnik
Juli – August 2006, 2010	Ferialarbeit bei den Salzburger Festspielen Haustechnik, Bühnenbeleuchtung
2007 bis Mai 2008	Auslandszivildienst und Projektarbeit in Bolivien Mitarbeit bei einem Solarprojekt
Juli 2008, 2005, 2004 und 2002	Praktika im Bereich Elektro- und Informationstechnik Palfinger, Elektro Frimbichler, Elektro Achleitner, Salzburg AG

### **Persönliches, Kenntnisse und Fähigkeiten**

EDV – Kenntnisse	MS Office, SPSS, Bildverarbeitung, Grundkenntnisse der Programmierung in C++ und Matlab
Sprachkenntnisse	Deutsch      Muttersprache Englisch      sehr gut in Wort und Schrift Basic Medical Communication, First Cambridge Certificate Spanisch      sehr gut in Wort und Schrift 19monatiger Aufenthalt in Bolivien (davon 2 Monate Sprachschule)
Soziales Engagement	Verein Intersol (Auslandszivildienst), Schulsprecher der HTL
Führerschein	für Personenkraftfahrzeuge und Motorräder
Interessen	Skitouren, Bergwandern, Joggen, Reisen, Psychotherapie, Chronobiologie, Fotographie

