

Herzratenvariabilität und aerobe Leistungsfähigkeit bei
depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden
Kontrollgruppe

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Luisa Lehmann, geb. Neumann
geboren am 26.02.1989 in Weimar

1. Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Jena
2. Prof. Dr. Florian D. Zepf, Jena
3. Prof. Dr. Martin Brüne, Bochum

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.08.2021

Inhalt

Zusammenfassung	IV
1 Einleitung	- 1 -
1.1 Grundlagen zum Krankheitsbild Depression	- 1 -
1.1.1 Definition und Klassifikation	- 1 -
1.1.2 Diagnostik und Differentialdiagnostik	- 3 -
1.1.3 Ätiopathogenese	- 5 -
1.1.4 Therapie und Prognose	- 7 -
1.2 Grundlagen des autonomen Nervensystems	- 13 -
1.2.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen	- 13 -
1.2.2 Die Herzratenvariabilität	- 15 -
1.2.3 Herzratenvariabilität und Depression	- 16 -
1.2.4 Einflussfaktoren der HRV	- 18 -
1.2.5 Verhalten der Herzratenvariabilität während und nach Belastung	- 18 -
1.2.6 Parameter der Herzratenvariabilität	- 19 -
1.3 Grundlagen der Spiroergometrie	- 21 -
1.3.1 Die Messmethode	- 21 -
1.3.2 Die Messgrößen	- 23 -
2 Ziele der Arbeit	- 25 -
3 Material und Methoden	- 26 -
3.1 Studienteilnehmer	- 26 -
3.1.1 Depressive Patienten	- 26 -
3.1.2 Gesunde Kontrollprobanden	- 27 -
3.2 Instrumente	- 29 -
3.2.1 Beck Depressions-Inventar (BDI)	- 29 -
3.2.2 Hamilton Depression Scale (HAMD-21)	- 29 -
3.2.3 International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)	- 30 -
3.2.4 Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)	- 30 -
3.2.5 BORG-Skala	- 31 -
3.2.6 Untersuchungsvorbereitungen und Messgrößen	- 31 -

3.2.7	Atemminutenvolumen (VE)	- 32 -
3.2.8	Kohlendioxidabgabe (VCO ₂)	- 33 -
3.2.9	Sauerstoffaufnahme (VO ₂)	- 33 -
3.2.10	Ventilatorische Schwellen	- 34 -
3.2.11	Laktat	- 36 -
3.2.12	Respiratorischer Quotient (RER)	- 36 -
3.2.13	Atemäquivalente für Sauerstoff (VE/VO ₂) und Kohlendioxid (VE/VCO ₂)	- 37 -
3.2.14	Leistung	- 38 -
3.2.15	Herzfrequenzerholung (HRR)	- 38 -
3.3	Die Messphasen	- 39 -
3.3.1	Ruhephase	- 39 -
3.3.2	Unloaded Pedaling-Phase (Leertreten)	- 39 -
3.3.3	Belastungsphase	- 40 -
3.3.4	Nachbelastungsphase	- 40 -
3.4	Ausbelastungskriterien	- 41 -
3.5	Abbruchkriterien	- 41 -
3.6	Statistische Auswertung und Datenverarbeitung	- 41 -
4	Ergebnisse	- 43 -
4.1	Vergleich der anthropometrischen Daten und Fragebögen	- 43 -
4.2	Vergleich der Ausbelastung	- 44 -
4.3	Leistungsdiagnostische Parameter	- 45 -
4.3.1	Leistung	- 45 -
4.3.2	Laktat	- 48 -
4.3.3	Respiratorischer Quotient	- 49 -
4.3.4	Herzfrequenz, Herzfrequenzreserve, Herzratenreserve	- 50 -
4.3.5	Atemfrequenz	- 52 -
4.3.6	Atemminutenvolumen	- 53 -
4.3.7	Sauerstoffaufnahme	- 54 -
4.3.8	Atemäquivalente	- 56 -
4.4	Herzratenvariabilität	- 58 -
4.4.1	RMSSD	- 58 -

4.4.2	SD1	- 59 -
4.4.3	SD1/RR _{mean}	- 59 -
5	Diskussion	- 61 -
5.1	Vergleich der körperlichen Leistungsfähigkeit	- 61 -
5.1.1	Fehlende Ausbelastung	- 62 -
5.1.2	Trainingszustand	- 64 -
5.1.3	Einfluss der krankheitsbezogenen Daten	- 65 -
5.1.4	Kardiale Faktoren	- 67 -
5.1.5	Metabolische Faktoren.....	- 68 -
5.1.6	Pulmonale Faktoren.....	- 70 -
5.1.7	Vegetative Faktoren.....	- 75 -
5.1.8	Vergleich des Erholungsverhaltens.....	- 77 -
6	Schlussfolgerungen	- 79 -
7	Literaturverzeichnis.....	- 80 -
I.	Anhang	- 93 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Af	Atemfrequenz (Züge/Minute)
AMV	Atemminutenvolumen (l/min)
ANS	Autonomes Nervensystem
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	engl. <i>Becks Depression Inventory</i>
BDNF	engl. <i>Brain derived neurotrophic factor</i>
BMI	engl. <i>Body Mass Index</i> (kg/m ²)
bpm	engl. <i>beats per minute</i> (Schläge/Minute)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d	Tag
DSM-V	engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 5. Auflage
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
et al.	lat.: et alii (und andere)
FTND	engl. <i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i>
GABA	γ-Aminobuttersäure
gr.	griechisch
HAMD	engl. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
Hf	Herzfrequenz (<i>bpm</i>)
Hf _{max}	maximale Herzfrequenz (<i>bpm</i>)
HMV	Herzminutenvolumen (l/min)
HRR	engl. <i>Heart Rate Recovery</i> , Herzfrequenzerholung (<i>bpm</i>)
HRV	Herzratenvariabilität
ICD-10	engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Version 2016
IGF-1	engl. <i>Insulin-like growth factor 1</i>
IPAQ	engl. <i>International Physical Activity Questionnaire</i>
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
lat.	lateinisch

LOD	Laktat-Oxidase
MAP	<i>Mitogen-activated protein</i>
Max.	Maximum
MET	Metabolische Äquivalente
Min.	Minimum
min	Minute
mmol	Millimol
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	lat. Nervus
Ncl.	lat. Nucleus
Ncll.	lat. Nuclei
n. s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	engl. <i>Power, Leistung</i> (W)
P.	Punkte
P _{max} /P _{peak}	maximale Leistung (W)
r	Korrelationskoeffizient
RER	engl. <i>Respiratory Exchange Ratio</i> (Respiratorischer Quotient)
rez.	rezidivierend
RMSSD	engl. <i>Root Mean Square of Successive Differences</i> , Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (ms)
RR-Intervalle	Abstände zwischen zwei R-Zacken des EKG
RSA	respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung
SD1	Standardabweichung der orthogonalen Abstände der Messpunkte zum Querdurchmesser der Ellipse im Pointcarè- Diagramm
SD1/RR	Standardabweichung der orthogonalen Abstände der Messpunkte zum Querdurchmesser der Ellipse im Pointcarè- Diagramm auf die RR-Abstände normiert
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin- Rückaufnahme- Hemmer

SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme- Hemmer
Tab.	Tabelle
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe (l/min)
VE	Atemminutenvolumen (l/min)
VO ₂	Sauerstoffaufnahme (l/min)
VO ₂ peak	höchste Sauerstoffaufnahme (l/min), erreichte Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastungsuntersuchung
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme (l/min), Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung mit Zeichen des <i>levelling off</i>
W	Watt
WHO	engl. <i>World Health Organization</i>
Zig.	Zigaretten

Zusammenfassung

Um die Komplexität und Pathophysiologie des Krankheitsbildes Depression vollständig zu verstehen, wurden in den letzten Jahrzehnten vielfältige Studien durchgeführt. Neben einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit zeigten sich vor allem Veränderungen des vegetativen Nervensystems, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit einer Depression einhergehen. Die vorliegende Arbeit machte sich zum Ziel, die körperliche Leistungsfähigkeit von depressiven Patienten im Rahmen eines Ausbelastungstests näher zu beleuchten, da die Erkenntnisse dazu bisher unzureichend sind. Zu diesem Zweck wurden die körperliche Leistungsfähigkeit und die Herzratenvariabilität zwischen unipolar depressiven Patienten und dazu passenden psychisch gesunden Kontrollprobanden mittels Fahrradspiroergometrie untersucht. Dabei wurden vorwiegend submaximale und maximale Leistungsparameter untersucht, um mögliche Limitationen des kardiopulmonalen Systems zu eruieren. Erklärungen für etwaige Unterschiede wurden zudem in Bezug auf psychische, trainings- oder krankheitsbedingte Ursachen geprüft. Ausgewählte Parameter der Herzratenvariabilität als zentrales Maß des autonomen Nervensystems sollten weiterhin neue Aspekte der Pathophysiologie aufzeigen.

Als Hauptergebnis kann für die depressiven Patienten eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Diese Unterschiede treten jedoch erst am Belastungsmaximum auf, wobei die depressiven Patienten in ähnlichem Maße körperlich ausbelastet werden können. Dabei scheinen als Ursache am ehesten Limitationen des kardiopulmonalen Systems, vor allem der ventilatorischen Parameter, vorzuliegen. Weder eine depressionsassoziierte Antriebsstörung noch metabolische Faktoren erklären die Ergebnisse. Im Bereich der submaximalen Parameter, die Aussagen über die Ausdauerleistungsfähigkeit liefern, sind keine Unterschiede in der Leistungsfähigkeit zu erkennen. Zusätzlich bestätigen sich Unterschiede in der Herzratenvariabilität, die bei den Patienten insbesondere in Ruhe deutlich verringert ist. Bei den untersuchten depressiven Patienten wurde zudem eine eingeschränkte Erholungsfähigkeit festgestellt, was insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bestätigt. Somit wird es weiterer multizentrischer Studien an möglichst unmedizierten depressiven Patienten bedürfen, um die erlangten Ergebnisse zu validieren und weitere Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu gewinnen.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen zum Krankheitsbild Depression

Die Depression ist weltweit eine der häufigsten Volkskrankheiten. Man geht davon aus, dass sie in den nächsten zehn Jahren die bedeutendste lebensverkürzende und –beeinträchtigende Erkrankung sein wird (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2015). Das Risiko im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken, liegt konstant bei 16 bis 20 % (Ebmeier et al. 2006). In Deutschland gibt es jährlich ca. 6,2 Millionen Betroffene. Als Risikofaktoren sind unter anderem das weibliche Geschlecht, ein niedriger sozioökonomischer Status, fehlende enge Bezugspersonen oder eine unsichere berufliche Anstellung bekannt (Andrade et al. 2003, Jacobi et al. 2014, Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2015). Die Folgen der Erkrankung sind weitreichend und beeinträchtigen vor allem die Alltagsaktivitäten der Patienten. Damit verbunden sind neben körperlichen auch sozioökonomische und gesellschaftliche Beeinträchtigungen (Cassano und Fava 2002). Mittlerweile gelten Depressionen als häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung (Deutsches Ärzteblatt 2014, Bühren et al. 2008).

1.1.1 Definition und Klassifikation

Definitionsgemäß versteht man unter einer Depression eine psychische Störung, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interessen- und Antriebslosigkeit über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet ist (WHO 2018, Cassano und Fava 2002). Sie zählt zu den affektiven Störungen und kann nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)* der *American Psychiatric Organization* und der *International Classification of Diseases (ICD-10)*, aktuell in der 10. Revision, definiert und unterteilt werden. In Deutschland ist die Untergliederung nach *ICD-10* üblich und wird aus diesem Grund auch in dieser Arbeit verwendet. Es werden bipolare affektive Störungen von manischen Störungen und unipolaren Depressionen unterschieden. Ergänzt werden diese drei Hauptgruppen durch rezidivierende, andere bzw. anhaltende affektive Störungen (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2015). In dieser Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit unipolarer Depression, die wie im Folgenden weiter untergliedert werden kann, eingeschlossen (Abb. 1). Aus Übersichtsgründen werden die untersuchten depressiven Patientinnen und Patienten in der folgenden Arbeit vereinfacht als „depressive Patienten“ oder

„Patienten“ bezeichnet. Die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe sind im Folgenden vereinfacht „Kontrollen“.

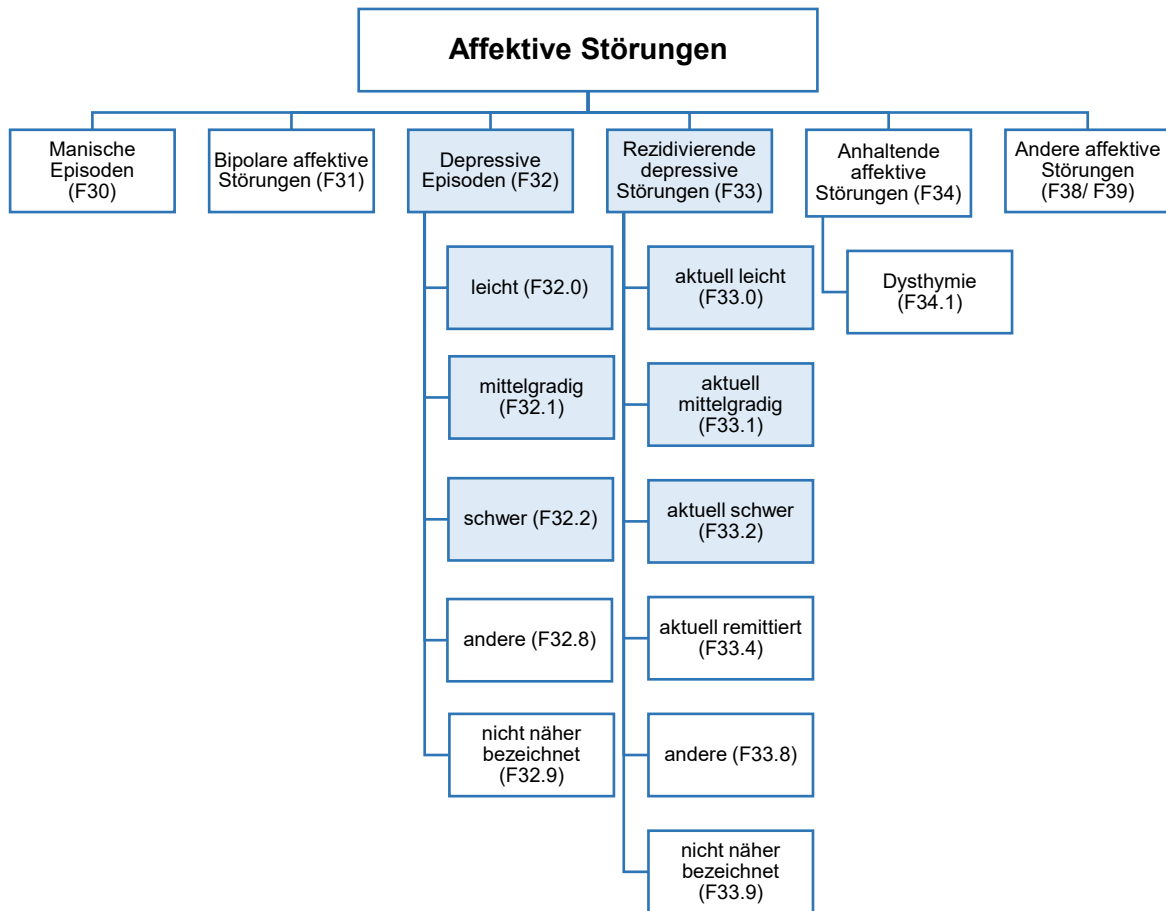


Abb. 1: Vereinfachte Einteilung affektiver Störungen nach ICD-10, in blau, die in unserer Studie eingeschlossenen depressiven Störungen nach Wittchen et al. (1999)

Zur Diagnosestellung müssen verschiedene Haupt- und Nebensymptome über einen bestimmten Zeitraum vorliegen. Anhand der Anzahl der jeweils erfüllten Kriterien wird die depressive Störung weiter in die Ausprägungen leicht-, mittel- oder schwergradig untergliedert (WHO 1993). Teilweise können im Rahmen einer Depression zusätzlich psychotische oder somatische Symptome vorkommen. Des Weiteren können anhand von Dauer und Verlauf der Beschwerden in eine einzelne depressive Episode von Wochen bis Monaten, in rezidivierende depressive Episoden sowie chronische Verläufe eingeteilt werden. Geschätzt wird die mittlere Episodendauer unipolarer depressiver Störungen mit adäquater Therapie auf durchschnittlich 16 Wochen (Kessler et al. 2003). In ca. 20 bis 30 % der Fälle verläuft die Erkrankung chronisch (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare

Depression 2015). Eine Übersicht des diagnostischen Algorithmus ist in der nachfolgenden Abb. 2 dargestellt.

Hauptsymptome: <ul style="list-style-type: none"> • Gedrückte Stimmung • Interessenverlust, Freudlosigkeit • Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit 	2	2	3
	+	+	+
Nebensymptome: <ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Konzentration/ Aufmerksamkeit • Vermindertes Selbstwertgefühl/ Selbstvertrauen • Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit • Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven • Suizidgedanken/ -handlungen • Schlafstörungen • Appetitmangel 	2	3-4	≥4
	↓	↓	↓
Symptome ≥ 2 Wochen			
Schweregrad	leicht	mittel	schwer

Abb. 2: Überblick über Haupt- und Nebensymptome sowie anhand dessen Untergliederung in die Schweregrade bei unipolar depressiven Patienten nach *ICD-10* (Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2015).

1.1.2 Diagnostik und Differentialdiagnostik

Zur Beurteilung der Beschwerden muss eine ausführliche Anamnese mit Erfassung des psychischen Befundes sowie eventueller körperlicher Begleitsymptome, des Verlaufs und ursächlicher Faktoren erfolgen. Die Diagnose erfolgt nach o. g. Algorithmus. Zur Beschreibung des Schweregrades können verschiedene psychometrische Testverfahren wie das *Beck Depressions Inventar (BDI)*,

Selbstbeurteilung) oder der *Hamiltons Depression Score (HAMD*, Fremdbeurteilung) eingesetzt werden.

Dabei ist es wichtig, die Depression differentialdiagnostisch von anderen Erkrankungen abzugrenzen. Beispielsweise können sich bei einer Schizophrenie die sogenannten Negativsymptome einer depressiven Symptomatik ähneln. Ebenso sollten hirnorganische Ursachen, eine Demenz oder Substanzmissbrauch differentialdiagnostisch durch sorgfältige klinische Evaluation sowie eine bildgebende Diagnostik ausgeschlossen werden (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung 2017). Nach Wittchen et al. (1994) gibt es spezielle Screeningfragen zur Differentialdiagnose, denen sich dann gegebenenfalls eine weitere Diagnostik anschließt (Wittchen 1994). Depressive Erkrankungen weisen zudem häufig Komorbiditäten mit anderen psychischen oder auch kardiovaskulären Erkrankungen auf (Kessler et al. 1996). Die Komorbiditätsrate liegt laut Kaufman und Charney (2000) bei fast 50 % und geht einher mit schwereren Symptomen, höherer Chronizität und einem geringeren Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie (Kaufman und Charney 2000). Davidson und Meltzer-Brody (1999) beschreiben für diese Patienten ebenfalls ein höheres Chronifizierungsrisiko, eine insgesamt ungünstigere Prognose und ein erhöhtes Suizidrisiko (Davidson und Meltzer-Brody 1999). In einer großen nationalen deutschen Arbeit von Jacobi et al. (2014) wurden sogar bei 60,7 % der Patienten mit unipolarer depressiver Störung mindestens eine Komorbidität bezogen auf die letzten zwölf Monate vor der Untersuchung festgestellt. In vielen Fällen lagen sogar mehr als zwei Komorbiditäten vor (Jacobi et al. 2014). Nach Wittchen et al. (1996) scheinen depressive Störungen vor allem gehäuft mit generalisierten Angst- und Panikstörungen verbunden zu sein (Wittchen 1996). Zudem können auch eine Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit bei Patienten mit einer Depression komorbid auftreten (Kessler et al. 1994).

Ein weiterer relevanter Aspekt sind die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen somatischen und psychischen Erkrankungen. Zum einen können schwere körperliche Erkrankungen psychische Störungen begünstigen. Zum anderen hat beispielsweise eine Depression enorme Auswirkungen auf den körperlichen Allgemeinzustand eines Patienten. Dies kann sich in Schlafstörungen, Erschöpfung oder allgemeiner Schwäche äußern. Die körperliche Beeinträchtigung und die Folgen sind dabei vergleichbar mit somatischen chronischen Erkrankungen wie

Diabetes mellitus oder Bluthochdruck (Cassano und Fava 2002). Zudem haben depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für zusätzliche somatische Erkrankungen im Verlauf (Baumeister 2004, Tiemeier 2004). Dazu zählen neben Infektionskrankheiten, Asthma bronchiale und Krebserkrankungen vor allem kardiovaskuläre Krankheitsbilder (Honda und Goodwin 2004).

1.1.3 Ätiopathogenese

Obwohl das Krankheitsbild Depression sehr intensiv erforscht wird, kann die genaue Ätiopathogenese nicht immer eindeutig geklärt werden (Brakemeier 2008). Die Entstehung einer Depression wird als multifaktoriell bedingt angesehen (Abb. 3). Durch komplexe Wechselwirkungen biologischer und psychosozialer Faktoren erklärt sich das heterogene Erscheinungsbild dieser Erkrankung. Vereinfacht lassen sich neurobiologische von psychosozialen Erklärungsmodellen unterscheiden, wovon die wichtigsten Erklärungsansätze im Folgenden kurz erläutert werden (Aldenhoff 1997).

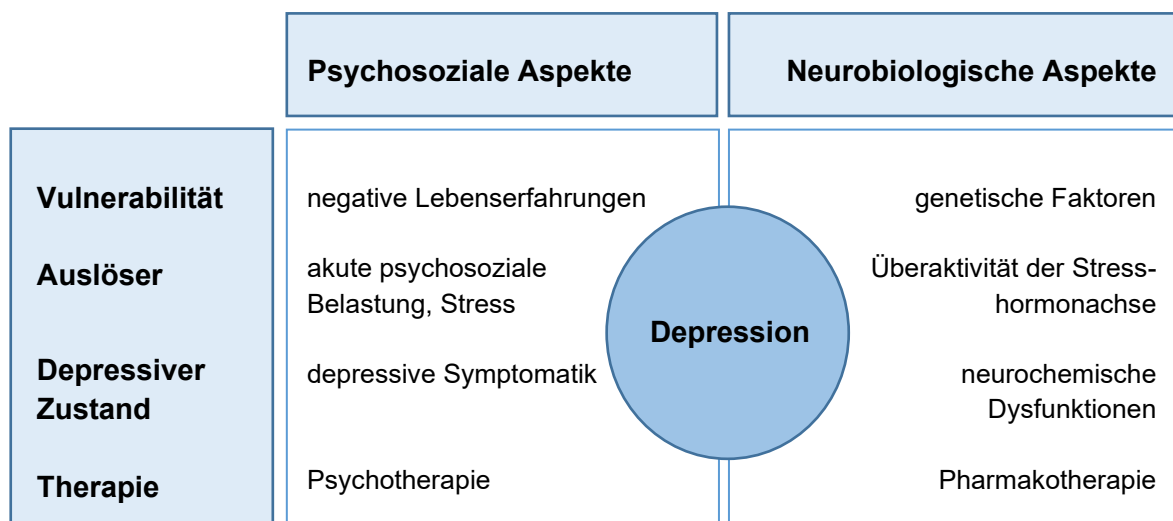


Abb. 3: Übersicht über Beispiele psychosozialer und neurobiologischer Entstehungsaspekte einer Depression nach Wittchen (2017)

Neurobiologische Modelle

Große Studien von Jacobi et al. (2002) und Weismann et al. (2005) legen nahe, dass eine genetische Komponente die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Depression erhöht. Für Angehörige ersten Grades besteht ein etwa 50 % höheres Erkrankungsrisiko als für die Allgemeinbevölkerung (Sullivan et al. 2000). Vermutlich sind Veränderungen auf verschiedenen Genen ursächlich, obwohl genaue genetische Marker noch nicht identifiziert werden konnten (Hacimusalar

und Esel 2018, Border et al. 2019). Jedoch geht man davon aus, dass die Vulnerabilität für die Erkrankung vererbt wird, d. h., dass sich eine Depression erst durch entsprechende psychosoziale Auslösefaktoren manifestieren kann (Brakemeier 2008).

Nach neurobiologischen Gesichtspunkten scheint die Stressbewältigung eines Individuums entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer Depression zu haben. Durch den Mangel bestimmter Neurotransmitter, wie Serotonin und Noradrenalin, kann es zu einer Dysbalance der an affektiven Störungen beteiligten Transmittersysteme kommen (Ruhe et al. 2007, Belujon und Grace 2017). Unterstützt wird diese Hypothese durch den Wirkmechanismus der heute üblichen Antidepressiva, die die oben genannten Konzentrationen der Amine im synaptischen Spalt erhöhen. Weitere Studien ergaben, dass auch Funktionsstörungen des GABAergen, glutamatergen und dopaminergen Systems einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der Depression nehmen (Garlow et al. 1999). Außerdem gibt es eine Vielzahl von Medikamentengruppen, die eine Depression auslösen können. Dazu zählen neben Steroidhormonen, Opiaten, Betablockern und Antibiotika auch Antiepileptika oder Antiparkinsonmedikamente (Möller et al. 2009).

Zudem legen neuroendokrinologische Untersuchungen eine Regulationsstörung der Hypothalamus-Hypophysenachse mit Auswirkungen auf Schilddrüse und Nebennierenrinde nahe (Duval et al. 2006, Brouwer et al. 2005). Hirnmorphologische Untersuchungen bestätigen, dass bei Patienten mit einer Depression einige Hirnareale hypofunktionell, andere hyperfunktionell im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung sind (Bauer et al. 2009). Auch Nervenwachstumsfaktoren wie der *Brain derived neurotrophic factor (BDNF)* sind in Studien bei depressiven Patienten vermindert nachgewiesen worden und werden vermutlich durch eine adäquate Pharmakotherapie positiv beeinflusst (Huang et al. 2008). Durch körperliche Aktivität kann deren Expression möglicherweise zusätzlich stimuliert werden (Cotman und Berchtold 2002). So vermuten Vaynman et al. (2004), dass durch sportliche Aktivität der *BDNF* im Hippocampus vermehrt exprimiert und die Lern- und Gedächtnisleistung des Gehirns verbessert wird (Vaynman et al. 2004). Ernst et al. (2006) mutmaßen einen antidepressiven Effekt von Sport bei Patienten mit einer Depression, ebenfalls unter anderem über diesen Mechanismus (Ernst et al. 2006).

Psychosoziale Modelle

Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell wird eine Depression erst durch das Zusammenspiel von Auslösefaktoren, wie somatischen Erkrankungen, psychosozialen Faktoren oder hormonellen Veränderungen, bedingt. Viele Patienten berichten vor Ausbruch der Erkrankung über belastende Lebensereignisse, wie beispielsweise Verlust, Trennungen oder Tod. Diese lösen eine unspezifische Stressreaktion aus und können somit eine Depression begünstigen (Berger 2004). Laut einer Studie von Mitchell et al. (2003) weisen über 75 % der depressiven Patienten mindestens ein belastendes Lebensereignis im Jahr vor Krankheitsbeginn auf (Mitchell et al. 2003). Nach dem Modell der erlernten Hilflosigkeit führen diese unkontrollierbaren Stressoren zu einer Überforderung der zentralnervösen Stressanpassungsmöglichkeiten (Seligman 1978). In diesem Zusammenhang scheinen fehlende Bewältigungsstrategien einen großen Einfluss auf die Entstehung depressiver Störungen zu haben.

1.1.4 Therapie und Prognose

Allgemein richtet sich die Wahl der geeigneten Behandlungsmaßnahmen nach Symptomschwere, Erkrankungsverlauf sowie individuellen Patientenfaktoren (Härter 2003). Grundsätzlich kann man zwei große Therapiesäulen unterscheiden: die pharmakologische und die psychotherapeutische Therapie sowie zusätzlich eine Kombination aus beiden. Dabei wird möglichst eine Stufentherapie angestrebt. Die Wirksamkeit sollte in regelmäßigen Abständen überprüft sowie die Therapie gegebenenfalls angepasst werden (Bschor 2008). Ziel ist eine Linderung der Symptome sowie gegebenenfalls Bearbeitung vorhandener, die Störung unterhaltender psychischer Mechanismen (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung 2017). Zudem gibt es verschiedene ergänzende Therapiemaßnahmen, wie z. B. körperliches Training. In leichteren Fällen ist auch ein alleiniges aktives Zuwarten mit allgemein psychoedukativen Ansätzen möglich.

Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie wird in die Akut-, Erhaltungs- und Langzeittherapie gegliedert. In der Akutphase soll vordergründig eine möglichst vollständige Remission erreicht werden. Die Erhaltungstherapie mit Fortführung der Behandlung für weitere sechs bis zwölf Monate dient anschließend dazu, einen Rückfall zu

verhindern, während eine Langzeittherapie bei rezidivierend depressiven Verläufen eingeleitet wird.

Für die pharmakologische Therapie unipolarer Depressionen stehen verschiedene Substanzgruppen wie tri- und tetrazyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren, selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer und atypische Neuroleptika zur Verfügung. Allen gemeinsam ist eine Konzentrationserhöhung der bei depressiven Patienten typischerweise verminderten Neurotransmitter. Je nach Wirkstoffgruppe dauert der Wirkeintritt unterschiedlich lang und es treten diverse Nebenwirkungen auf. Dazu zählen eine psychomotorische Dämpfung oder Antriebssteigerung sowie eine Anxiolyse. Diese sind zum Teil gewünscht, können sich aber auch negativ auf Compliance und Wohlbefinden der Patienten auswirken. Die durchschnittliche Responder-Rate liegt bei allen Gruppen gleich bei 50-75 %. Die Gabe von Placebos erreicht im Vergleich dazu bei 25-35 % der Patienten eine Verbesserung (Walsh et al. 2002).

Psychotherapie

In verschiedenen Studien weisen psychotherapeutische Therapieformen, wie die kognitive Verhaltenstherapie oder tiefenpsychologische Ansätze, vor allem bei leichten Depressionen ähnliche Wirksamkeiten wie Antidepressiva auf (Gloaguen et al. 1998, DeRubeis et al. 1999, Hollon et al. 2002). Die kognitive Verhaltenstherapie soll laut einer randomisierten klinischen Studie mit Langzeit-Follow-up (CoBaIT-Studie) zur langfristigen Linderung von Depressionen, die nicht allein auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, führen (Wiles et al. 2016). Der Effekt beruht laut eines großen Reviews der *Health Technology Assessment Group* (Churchill et al. 2001. 5(35).) vor allem auf einer tragfähigen therapeutischen Beziehung. Zudem sollen eine individuelle Ressourcenaktivierung, eine Problemaktualisierung mit positiven Bewältigungserfahrungen und eine motivationale Klärung zur Wirksamkeit einer Psychotherapie beitragen. In der Praxis wird häufig ein multimodaler Therapieansatz als Kombination aus pharmakologischer und psychotherapeutischer Therapie verfolgt. Laut einer Metaanalyse von Cuijpers et al. (2011) fand sich keine Überlegenheit einer Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Psychotherapie (Cuijpers et al. 2011). Bei schweren, rezidivierenden sowie chronischen Depressionsformen gibt

es allerdings Hinweise für eine additive Wirkung beider Therapieoptionen (Thase et al. 1997, Keller et al. 2000, Sutej et al. 2006).

Körperliches Training

Neben Elektrokonvulsionstherapie und Lichttherapie kann auch Sport als ergänzendes Therapieverfahren in der Behandlung einer Depression eingesetzt werden. Körperliches Training kann auf biologischer und psychischer Ebene, z. B. durch Abnahme von Vermeidungsverhalten und Veränderung von dysfunktionalen Kognitionen zur Behandlung einer Depression beitragen (Broocks 2007). Eine Übersicht bietet Abbildung 4.

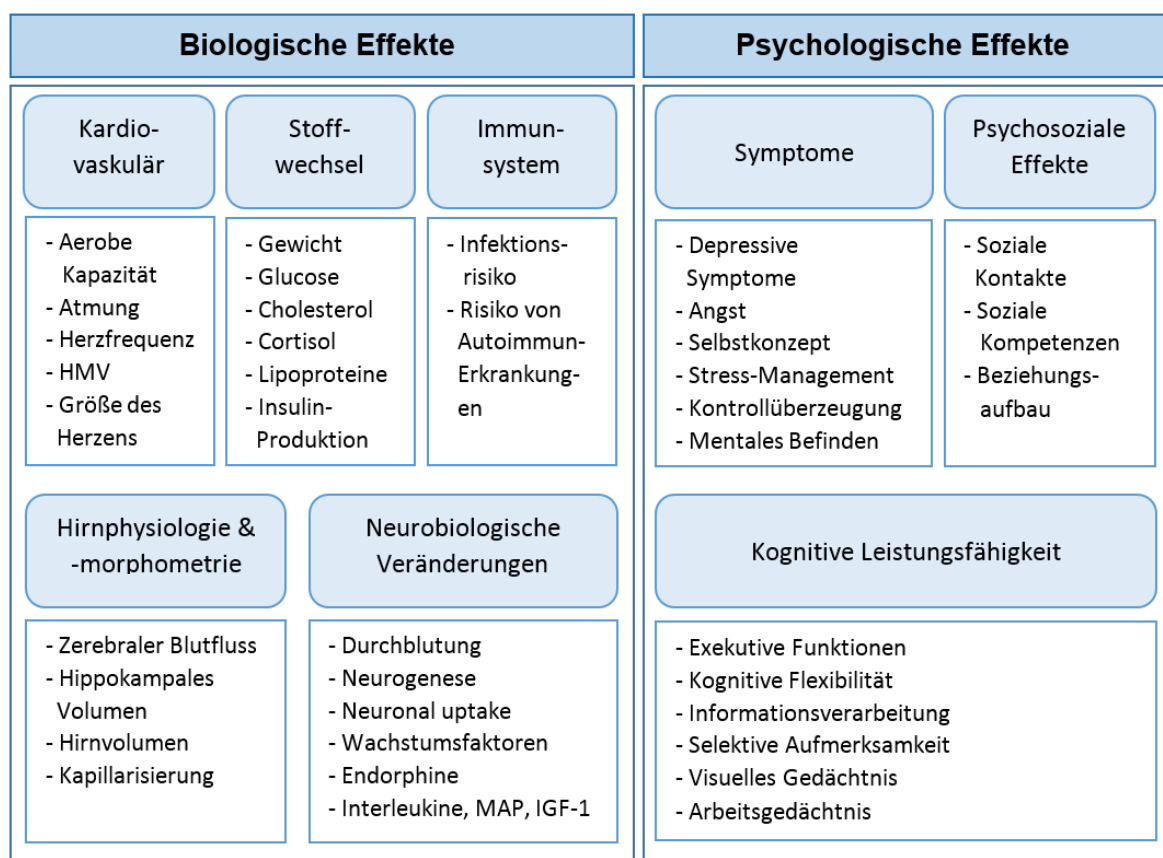


Abb. 4: Übersicht über biologische und psychologische Effekte von körperlichem Training bei depressiven Patienten modifiziert nach Oertel-Knöchel et al. (2016)

Dimeo et al. konnten bereits 2001 zeigen, dass ein tägliches aerobes Training innerhalb kurzer Zeit zur Verbesserung der Stimmung bei Patienten mit schwergradigen Depressionen führt (Dimeo et al. 2001). Farmer et al. (1988) führten eine großangelegte prospektive Studie durch, die den Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die Neuerkrankungsrate depressiver Störungen untersuchte. Dabei wurde festgestellt, dass Probanden mit geringer körperlicher

Aktivität innerhalb von acht Jahren doppelt so häufig erkrankten wie sportlich aktive Probanden (Farmer et al. 1988). Diese Ergebnisse wurden von einer großen epidemiologischen Studie aus den USA mit 8098 Probanden bestätigt (Goodwin 2003). Dabei war regelmäßige körperliche Aktivität mit einer signifikant geringeren Prävalenz von depressiven Erkrankungen und verschiedenen Angststörungen verbunden. Bei Patienten, die bereits an einer Depression leiden, kommt es aufgrund von Antriebsstörung und der krankheitsbedingt fehlenden Initiative zu einem Rückzug von sportlichen Aktivitäten. Auf diese Weise kann ein depressionsverstärkender *Circulus vitiosus* entstehen (Broocks 2007). Eine große Übersichtsarbeit von Wegner et al. (2014) untersuchte 32 Metaanalysen bezüglich der antidepressiven Wirkung von sportlicher Belastung und ermittelte eine mittlere Effektstärke (Wegner et al. 2014).

Eine aktuelle Metaanalyse aus 69 Studien von Vancampfort et al. (2017) prüfte die körperliche Fitness unter anderem bei depressiven Patienten. Im Mittel lag die Dauer leichter und moderater Aktivität bei den Patienten mit durchschnittlich 38,4 min am Tag deutlich unter der der gesunden Vergleichspopulation. Zudem zeigte sich eine geringere körperliche Fitness vor allem bei männlichen Patienten mit einem erhöhten BMI, wobei keine Rückschlüsse über Kausalitäten getroffen werden konnten (Vancampfort et al. 2017).

Bezüglich der Wirksamkeit von regelmäßigem körperlichem Training, vor allem im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie, wurde in den vergangenen Jahren intensiv geforscht. In einer großen randomisiert-kontrollierten Studie aus dem Jahr 2007 wurde der Effekt von körperlichem Training auf Depressive allein bzw. in der Gruppe mit einer alleinigen Sertralinmedikation sowie einer Placebogruppe verglichen. Dabei lag die Remissionsrate bei Gruppenübungen mit 45 % ähnlich hoch wie bei Sertralingabe mit 47 % (Blumenthal et al. 2007). Dieser Effekt zeigte sich auch in einer umfangreichen Studie mit 156 Patienten, die unter mäßig bis schwer ausgeprägten Depressionen litten. Die Patienten wurden randomisiert auf drei Behandlungsarme verteilt (Ausdauertraining, Sertralin oder Kombination von beidem). Nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase unterschieden sich die Gruppen statistisch nicht voneinander, bei allen kam es zu einer statistisch und klinisch signifikanten Besserung der depressiven Symptomatik. Zwar sprachen die Patienten in der Medikamentengruppe etwas schneller auf die Behandlung an, entscheidend aber war, dass nach 16 Wochen ein reines körperliches Training ohne

die gleichzeitige Gabe von Medikamenten genauso wirksam wie eine *lege artis* durchgeführte psychopharmakologische Behandlung war. Im Rahmen einer naturalistischen Nachbeobachtung zeigten die remittierten Patienten in der Sportgruppe eine signifikant niedrigere Rückfallrate im Vergleich zur Medikamentengruppe. Entscheidend war dabei die Zeitdauer, über die die Patienten das Ausdauertraining eigenständig fortsetzten (Blumenthal et al. 1999). In einer Metaanalyse von Turner et al. (2008) wurden die bisherigen Erkenntnisse dahingehend zusammengefasst, dass Sport bei leichten und mittelschweren depressiven Störungen ähnlich wirksam sein kann wie eine entsprechende Pharmakotherapie (Turner et al. 2008).

Martinsen et al. (1985) untersuchten, ob die Art der körperlichen Belastung Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Dafür wurden 49 Patienten mit schwerer Depression auf die zwei Gruppen „Ausdauertraining“ und „Ergotherapie“ aufgeteilt. Alle Patienten wurden gleichzeitig psychotherapeutisch behandelt, die Hälfte der Patienten erhielt Antidepressiva. In der Sportgruppe kam es zu einem signifikant stärkeren Absinken der Depressivität, gemessen mithilfe der *BDI*-Skala. Patienten mit dem größten Anstieg der Ergometrieleistung zeigten dabei gleichzeitig den besten Therapieeffekt (Martinsen et al. 1985). In einer zweiten Studie wurde der Effekt von Ausdauertraining im Vergleich zu Krafttraining untersucht. Zielparameter war die maximale Sauerstoffaufnahme als Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit. Im Laufe der achtwöchigen Behandlung kam es lediglich in der aeroben Ausdauergruppe zu einem signifikanten Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme, wobei beide Gruppen eine vergleichbare Abnahme der depressiven Symptomatik zeigten. Die Autoren schließen daraus, dass der therapeutische Effekt nicht auf ein aerobes Training beschränkt ist und nicht zwangsläufig von der kardiopulmonalen Fitness abhängt (Martinsen et al. 1985, Martinsen et al. 1989a). Allerdings gab es in beiden Studien keine Kontrollgruppe und der rein antidepressive Effekt von Sport kann nicht ausreichend bewertet werden, da eine umfangreiche Begleittherapie stattfand. Eine ähnliche Untersuchung erfolgte durch Doyne et al. 1987. 40 depressive Frauen wurden randomisiert einem achtwöchigen Lauftraining, einem Krafttraining bzw. einer Kontrollgruppe zugeteilt. Unabhängig von der Sportart fanden die Autoren einen deutlichen Rückgang der depressiven Symptome in der Lauf- und der

Kraftsportgruppe, ohne dass die Art der körperlichen Aktivität einen Unterschied in der Symptomreduktion bewirkte (Doyne et al. 1987). Zusammenfassend scheint --- Andere Studien legten ihren Schwerpunkt auf den Einfluss der Intensität der körperlichen Aktivität. Nach den aktuellen Empfehlungen des Bundesgesundheitsministeriums sollen Erwachsene ausdauerorientierte Bewegung entweder mindestens 150 min/Woche mit moderater Intensität oder mindestens 75 min/Woche mit hoher Intensität oder eine entsprechende Kombination aus beiden durchführen (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2018). In einer Untersuchung von Williams et al. wurde 1986 der Effekt von drei Mal wöchentlichem aerobem Training mit zwei Mal wöchentlichem Training geringerer Intensität und einer gesunden Kontrollgruppe über einen Zeitraum von zehn Wochen verglichen. Dabei zeigte sich in allen drei Gruppen eine Verbesserung von Depressivität und Angespanntheit (Reimers und Brooks 2003, Williams und Getty 1986).

Zunehmend erforscht wird die Frage, inwiefern sich der körperliche Trainingszustand depressiver Patienten von Gesunden unterscheidet. Bereits 1989 fanden Martinsen et al. (1989) bei depressiven Patienten eine niedrigere körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Dies lag laut den Autoren jedoch nicht an einer reduzierten Lungenfunktion, sondern eher an körperlicher Inaktivität (Martinsen et al. 1989b). Bereits 1985 zeigte eine Studie von Eisemann, dass depressive Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe weniger an Freizeitaktivitäten teilnehmen (Eisemann 1985). Eine aktuellere Untersuchung von Boettger et al. (2009) kam zu dem Schluss, dass die körperliche Leistungsfähigkeit bei depressiven Patienten reduziert ist. Dabei konnten Boettger et al. eine verminderte maximale Leistung und maximale Sauerstoffaufnahme auf dem Fahrradergometer im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ermitteln (Boettger et al. 2009). Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch eine Untersuchung von Voderholzer et al. (2011), bei der je 51 depressive Patienten nach Alter, Geschlecht und BMI und dazu passende gesunde Kontrollpersonen einer Fahrradspiroergometrie unterzogen wurden. Die Bestimmung der Schwellen erfolgte als Laktatstufentest und es wurden keine pulmonalen Parameter erfasst. Die depressiven Patienten wiesen ebenfalls geringere maximale Belastungsintensitäten, einen früheren Laktatanstieg und früheren Belastungsabbruch auf (Voderholzer et al. 2011). Donath et al. (2010) verglichen

15 depressive Patientinnen sowie gesunde Probandinnen während einer Spiroergometrie und fanden Hinweise für eine geringere Effizienz der Atmung bei den depressiven Teilnehmern. An der 1. Ventilatorischen Schwelle zeigten sich eine signifikant verringerte relative Leistungsfähigkeit sowie eine verminderte Sauerstoffaufnahme (Donath et al. 2010a).

Nach Studienlage lässt sich zusammenfassend sagen, dass körperliches Training nachweislich einen antidepressiven Effekt hat, wobei eine mittlere Effektstärke besteht (Cohen's $d = 0,56$). Dabei scheint körperliche Aktivität einen ähnlichen therapeutischen Effekt wie eine medikamentöse Behandlung oder Psychotherapie aufzuweisen (Wegner et al. 2014). Die Symptomreduktion scheint unabhängig von der Sportart oder Verbesserung der körperlichen Fitness zu sein. Im Allgemeinen scheint bei depressiven Patienten die körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen verringert, wobei mögliche Ursachen vereinzelt untersucht, aber nicht abschließend geklärt werden konnten.

1.2 Grundlagen des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem (ANS), auch vegetatives Nervensystem genannt, dient der Steuerung unbewusster Vorgänge im Körper. Es besteht aus zentralen und peripheren Anteilen und innerviert die glatte Muskulatur von Gefäßen und Organen sowie die Sekretion von Speichel-, Schweiß- und anderen Drüsen des Körpers (Trepel 2011). Zudem beeinflusst es unwillkürlich die Herzmuskulatur und folglich dessen Aktivität. Damit dient das autonome Nervensystem der Anpassung der Organfunktionen an die wechselnden Umweltbedingungen (Behrends et al. 2012).

1.2.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen

Unterteilt wird das autonome Nervensystem in den Sympathikus, den Parasympathikus und das enterische Nervensystem. Letzteres dient der autonomen Innervation des Darmes und weist einen anderen Aufbau sowie eine andere Funktionsweise als die beiden erstgenannten auf. Sympathikus und Parasympathikus werden häufig als Gegenspieler bezeichnet, da sie funktionell meist antagonistisch wirken. Jedoch können beide gleichzeitig oder unabhängig voneinander sowohl aktivierend als auch inhibierend wirken (Trepel 2011). Neuere Untersuchungen gehen daher davon aus, dass die Kontrolle des ANS multidimensional und nicht strikt antagonistisch erfolgt (Berntson et al. 1991). Die

autonomen Afferenzen leiten die viszerosensiblen Informationen über das Rückenmark an übergeordnete zentrale Strukturen oder in den Hirnstamm zu den Ncl. tractus solitarii. Dabei gilt der Hypothalamus als zentralvegetatives Koordinations- und Steuerzentrum. Er hat Verbindungen zu zahlreichen weiteren zentralnervösen Strukturen, wie z. B. dem limbischen System. Daher können Emotionen wie Wut oder Angst eine Stressreaktion verursachen, die mit entsprechenden unwillkürlichen Organreaktionen wie Erhöhung von Atem- und Herzfrequenz einhergehen (Trepel 2011, Klinker et al. 2009).

Das autonome Nervensystem weist eine kontinuierliche Grundaktivität, den sog. vegetativen Tonus, auf. Er wird von den sympathischen Kerngebieten der ventrolateralen Medulla oblongata und den parasympathischen Kerngebieten des Ncl. dorsalis n. vagi und ambiguus aus unterhalten. So sorgt beispielsweise der Grundtonus der kardialen Efferenzen über Verbindungen zum Atem- und Kreislaufzentrum auf Hirnstammebene für eine atemsynchrone Modulation der Herzfrequenz als sog. respiratorische Sinusarrhythmie (Klinker et al. 2009).

Die sympathischen und parasympathischen Efferenzen werden zunächst in zentralen Zentren umgeschaltet. Diese befinden sich für den Sympathikus im Rückenmark auf Höhe der Brust- und Lendenwirbelsäule und für den Parasympathikus im Hirnstamm und sakralen Rückenmark. Von dort ziehen die präganglionären Fasern in die Peripherie zum sympathischen Grenzstrang bzw. zu den parasympathischen Ganglien bei oder in den Erfolgsorganen. Dort erfolgt die Umschaltung auf die zweite, postganglionäre Nervenfasern (Klinker et al. 2009). Die Nervenfasern des ANS erreichen neben Herz, Lunge, Leber und Darm nahezu jedes innere Organ. Am Herz wirkt der Sympathikus positiv chronotrop, positiv inotrop und positiv dromotrop. Der Parasympathikus übt seine Wirkung am Herzen über den zehnten Hirnnerven, den N. vagus, aus. Seine autonomen Nervenfasern wirken verlangsamernd auf die Herzfrequenz und Erregungsüberleitung (Trepel 2011). Dabei überwiegt nach aktueller Studienlage die frequenzsenkende Wirkung des Parasympathikus gegenüber der des Sympathikus. Bei einer Blockade der peripheren parasympathischen Ganglien kommt es zur Dominanz des Sympathikus. Eine daraus resultierende Tachykardie ist mit einer erhöhten Neigung zu ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod durch Wegfall der parasympathisch-vermittelten Herzfrequenzsenkung verbunden. Daher ist eine erhöhte sympathische Grundaktivität als prognostisch ungünstiger Faktor in Bezug

auf kardiovaskuläre Ereignisse zu werten. Der Parasympathikus hingegen scheint eine antiarrhythmogene und protektive Wirkung auf das Herz zu haben (Task Force 1996).

1.2.2 Die Herzratenvariabilität

Eine einfache und nichtinvasive Möglichkeit, vor allem den Einfluss des Parasympathikus auf das Herz zu untersuchen, ist die Bestimmung der Herzratenvariabilität (HRV). Darunter versteht man die Schwankungen der Herzfrequenz zwischen den einzelnen Herzschlägen im Sinne einer spontanen Variation der Herzfrequenz (Birkhofer et al. 2005). Diese Methode umfasst eine dynamische Untersuchung der Herzfrequenz und wird durch Messung der Abstände zwischen den R-Zacken im EKG, die als Teil des QRS-Komplexes die Kammererregung abbilden, ermittelt (Abb. 5). Derzeit ist die HRV-Bestimmung die häufigste Methode zur Detektion der kardialen autonomen Aktivität des Menschen (Task Force 1996).



Abb. 5: Darstellung der Variation der Abstände zwischen den R-Zacken (RR-Intervalle) eines EKGs in ms (Cohen et al. 2010)

Da die physiologische Variation der Herzfrequenz vor allem sympathische und parasympathische Einflüsse auf den Sinusknoten widerspiegelt, kann die HRV als Maß für den aktuellen Funktionszustand des vegetativen Nervensystems herangezogen werden (Birkhofer et al. 2005). Dabei führt ein erhöhter Sympathikotonus zu einer verminderten HRV, während es unter überwiegend parasympathischem Einfluss zu einer erhöhten HRV kommt (Task Force 1996). Die natürlichen Schwankungen der Herzfrequenz in Ruhe sind vor allem Ausdruck der parasympathischen Aktivität am Herzen, die dort durch den N. vagus vermittelt werden (Akselrod et al. 1981). Die parasympathische Signalübertragung erfolgt am Sinusknoten über Acetylcholin, welches zu einer langsamen diastolischen Depolarisation führt. Dies kann innerhalb von Sekundenbruchteilen zu einer

schnellen Änderung der Herzfrequenz führen. Der Sympathikus hingegen vermittelt seine Wirkung über die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin an den Sinusknotenzellen. Diese aktivieren β -adrenerge Rezeptoren und beschleunigen die langsame, diastolische Depolarisation (Berbalk und Neumann 2003, Esperer 1994). Dieser Signaltransduktionsweg sorgt für eine trägere Reaktion, die laut Kenner etwa 20-30 Herzschläge bis zur vollen Wirkung benötigt (Kenner 1982). Somit lässt sich u. a. die zeitlich verzögerte Zunahme der Herzfrequenz bei beginnender körperlicher Aktivität und das relativ schnelle Absinken direkt nach hohen Belastungsintensitäten im Sinne einer schnellen Erholungskomponente erklären (Hottenrott 2002b).

Hohe Schwankungen der Herzfrequenz sind Zeichen für eine gute Adaptation des Organismus an äußere Einflüsse. Eine Verminderung der HRV steht im prognostisch ungünstigen Zusammenhang eines verminderten Vagotonus und einer erhöhten Sympathikusaktivität (Stein et al. 1994). Bereits in den 1970er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen verringerter HRV und erhöhter Mortalitätsrate nach einem Herzinfarkt gezeigt (Wolf et al. 1978, Hennekens et al. 2005, Task Force 1996). Studien vergangener Jahrzehnte offenbarten, dass eine verringerte HRV als Risikofaktor für arrhythmiebedingte Komplikationen sowie Mortalität nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz gilt (La Rovere et al. 1998, Nolan et al. 1998). Auch bei klinisch Herzgesunden konnte in einer Studie von Whitsel et al. (2001) eine verminderte HRV mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert werden (Whitsel et al. 2001). Bei korrekter Anwendung der HRV-Messung ist somit eine Risikoabschätzung bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen möglich (Löllgen 1999). Somit lässt sich die HRV zur Früherkennung und prognostischen Einschätzung von Krankheiten nutzen, die sich über das vegetative Nervensystem auf das Herz-Kreislaufsystem auswirken können (Task Force 1996).

1.2.3 Herzratenvariabilität und Depression

Auch bei depressiven Patienten findet die HRV-Analyse seit Jahren Anwendung (Birkhofer et al. 2005, Cohen et al. 1999, Rechlin 1995). Dabei fanden die meisten Arbeiten bei depressiven Patienten einen reduzierten Parasympathikotonus mit reduzierter HRV und diskutierten einen möglichen Zusammenhang mit dem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko depressiver Patienten (Carney et al.

2001, Birkhofer et al. 2005, Bär et al. 2004). So stellte die Arbeitsgruppe um Wang et al. (2013) für Patienten mit schwerer Depression signifikant geringere HRV-Indizes im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fest, wobei der Schweregrad der Depression einen Einfluss auf die HRV-Parameter aufzuweisen scheint. Ebenso wurde für die depressiven Patienten ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Arrhythmien nachgewiesen (Wang et al. 2013). Im Vergleich dazu fanden Berger et al. (2012) bei der Ruhemessung an 18 unmedizierten Patienten mit einer Depression sowie entsprechend gesunden Kontrollen ebenfalls veränderte HRV-Indizes sowie eine verminderte respiratorische Sinusarrhythmie und approximiert Entropie als nichtlineare HRV-Messmethode bei den Patienten. Die Autoren sehen keinen Unterschied in der kardiorespiratorischen Kopplung zwischen den untersuchten Gruppen, vermuten jedoch eine verminderte, auf das Herz beschränkte vagale Modulation bei depressiven Patienten (Berger et al. 2012). Zuletzt konnten Schumann et al. (2017) keine Veränderungen der HRV-Parameter bei unmedizierten depressiven Patienten unter Ruhebedingungen nachweisen. Es wird vermutet, dass bei den depressiven Patienten ebenfalls ein erhöhter sympathischer Einfluss auf kardialer Ebene von einer erhöhten Ruheherzfrequenz begleitet wird (Schumann et al. 2017). Eine große Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 schloss 18 Arbeiten ein, die sich mit der Analyse der HRV bei herzgesunden Patienten mit schwerer Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschäftigten. Neben einer signifikant geringeren HRV bei den depressiven Probanden fand sich eine negative Korrelation zwischen HRV und Schwere der Depression (Kemp et al. 2010). Borrione et al. untersuchten in einer aktuellen Arbeit, inwiefern spezifische Symptome einer Depression die HRV beeinflussen. Dabei wiesen die Autoren eine veränderte HRV vor allem bei Patienten mit melancholisch-gedrückten Beschwerden nach (Borrione et al. 2017).

Bisher fehlen noch immer Referenzwerte, um die HRV als Routineparameter im klinischen Alltag zu integrieren. 1996 wurde durch die *European Society of Cardiology* und der *North American Society of Pacing and Electrophysiology* eine *Task Force* gegründet, um Standards für die Messung und Interpretation der HRV in Klinik und Forschung zu etablieren (Task Force 1996). An diesen Vorgaben orientiert sich auch die vorliegende Arbeit, auch wenn die vorgegebenen Standards unzureichend für HRV-Untersuchungen unter Belastung sind. Zudem gibt es eine Vielzahl an Einflussfaktoren, die die HRV beeinflussen und somit die klinische

Aussagekraft beeinträchtigen. Trotz der Vielzahl an Forschungen zu diesem Thema gibt es teils widersprüchliche Ergebnisse. Eine Vergleichbarkeit ist jedoch aufgrund methodischer Unterschiede, heterogener Patientenkollektive und vager Einschlusskriterien nur teilweise möglich.

1.2.4 Einflussfaktoren der HRV

Es gibt zahlreiche Faktoren, die die HRV beeinflussen können. Neben psychischem Stress oder hormonellen Einflüssen können auch die Nahrungsaufnahme, Tabak-, Koffein- oder Alkoholkonsum eine Rolle spielen (Delaney und Brodie 2000, Hayano et al. 1990, Yeragani et al. 2005, Monforte et al. 1995, Task Force 1996). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass der Trainingszustand, der BMI, körperliche Erkrankungen und Medikamente Veränderungen an der HRV hervorrufen können (Seals und Chase 1989, Freeman et al. 1995, Hollmann und Strüder 2009). Besonders für Psychopharmaka, wie trizyklische Antidepressiva, konnte eine Reduktion vagaler Parameter nachgewiesen werden (Birkhofer et al. 2005, Kemp et al. 2010). Des Weiteren können beispielsweise ACE-Hemmer zu einer Erniedrigung und Antiarrhythmika zu einer Erhöhung der HRV führen (Task Force 1996).

Die Atmung beeinflusst physiologischerweise die HRV. Bei Inspiration kommt es zu einer Steigerung und in der Expiration zu einer Abnahme der Herzfrequenz. Dies wird als Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnet. Diese atemsynchrone Veränderung wird durch Nervenfasern des schnelleren Parasympathikus vermittelt. Sowohl Atemfrequenz als auch Atemtiefe können somit die Herzfrequenz beeinflussen, wobei eine Zunahme der Atemtiefe die RSA verstärkt, während eine erhöhte Atemfrequenz zu ihrer Verringerung führt (Hirsch und Bishop 1981).

Einige Studien geben Hinweise darauf, dass bei Frauen die vagal modulierten HRV-Parameter in Ruhe höher sind (Antelmi et al. 2004, Kuo et al. 1999). Zudem ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter der Einfluss des Parasympathikus auf die Herztätigkeit abnimmt und sich die HRV verringert (Ryan et al. 1994, Boettger et al. 2010). Die zirkadiane Rhythmik übt ebenfalls Einfluss auf die HRV aus (Huikuri et al. 1990).

1.2.5 Verhalten der Herzratenvariabilität während und nach Belastung

Die Herzfrequenz steigt unter körperlicher Belastung durch Zunahme der sympathischen und Abnahme der parasympathischen Aktivität. Je nach

Belastungsintensität unterscheiden sich die sympathischen und parasympathischen Anteile an der Herzfrequenzsteigerung. Zu Beginn einer Belastung wird die Herzfrequenz vor allem durch Abnahme der vagalen Aktivität beschleunigt, mit zunehmender Intensität der körperlichen Arbeit steigt dann der Einfluss der sympathischen Herzfrequenzbeeinflussung (Robinson et al. 1966, Tulppo et al. 1996, Boettger et al. 2009). Daher resultiert bei starker körperlicher Belastung eine physiologische Abnahme der HRV unter sympathischer Dominanz, da aufgrund der hohen Herzfrequenz kaum noch Schwankungen zwischen den Herzschlägen messbar sind (Berbalk und Neumann 2003, Hottenrott 2002a). Nach sportlicher Aktivität zeigt sich schon nach fünfminütiger intensiver Belastung eine verringerte Herzratenvariabilität in der Nachbelastungsphase (Hottenrott 2002a). Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Michael et al. (2017) untersuchte, inwiefern die Herzratenvariabilität von Intensität, Dauer und anderen Gegebenheiten während und nach körperlicher Belastung abhängt. Den größten Einfluss scheint die Belastungsintensität auf die HRV zu haben. Dabei galt im Rahmen starker körperlicher Belastung, dass je größer die körperliche Belastung ist, desto niedriger war die HRV. In der Nachbelastungsphase fand sich bei einer stärkeren körperlichen Belastungsintensität eine langsamere HRV-Erholung, obwohl hier keine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung gefunden werden konnte. Die Dauer der Belastung scheint im niedrigen Belastungsbereich ebenfalls mit einer geringeren HRV assoziiert zu sein, wobei die Studienlage zum Einfluss auf die Nachbelastungsphase widersprüchlich bleibt. Zudem scheint mit größerer aktiver Muskelmasse und/oder höherem Energieverbrauch eine langsamere HRV-Erholung verbunden zu sein (Michael et al. 2017).

1.2.6 Parameter der Herzratenvariabilität

Die Bestimmung der HRV erfolgt über eine Vielzahl von mathematisch berechneten Parametern, welche die Varianz und Rhythmik einer Zeitreihe von aufeinander folgenden Herzaktionen kennzeichnen (Sammito et al. 2014). Zur Bestimmung der HRV-Parameter unterscheidet man zwischen linearen und nicht-linearen Methoden, wobei die linearen Untersuchungsmöglichkeiten weiter in frequenz- und zeitbezogene Methoden unterteilt werden können. In dieser Arbeit wurden lineare zeitbezogene und nicht-lineare Parameter der Herzratenvariabilität untersucht.

RMSSD

Der RMSSD (engl. *Root Mean Square of Successive Differences*) ist ein linearer zeitbezogener Wert der HRV-Analyse und wird mittels mathematischer Formel berechnet (Rechlin 1995). Dabei wird die Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen den benachbarten RR-Intervallen bestimmt. Anhand der Veränderungen der Herzschlaggeschwindigkeiten lässt sich ablesen, wie gut der Parasympathikus zwischen Stress- und Erholungssituationen reagieren kann. Dabei steht ein hoher Wert für eine schnelle Reaktionsfähigkeit des Parasympathikus und somit für ein gut funktionierendes ANS. Damit stellt der RMSSD einen Parameter der Kurzzeit-Variabilität dar, der als Standardmaß der parasympathischen Herzregulation gilt (Franke-Gricksch 2017). Ein entscheidender Nachteil ist allerdings die Fehleranfälligkeit bei Artefakten und Herzrhythmusstörungen.

SD1

Dieser Marker wird als nicht-lineare HRV-Methode mittels eines Punktdiagramms (sog. Poincaré-Plot) bestimmt, wobei jedes RR-Intervall gegen das vorangegangene aufgetragen wird. Unter SD1 versteht man in Abgrenzung zur SD2 die Standardabweichungen der orthogonalen Abstände der Messpunkte zum Querdurchmesser der Ellipse der entstandenen Punktwolke. Dabei entsteht ein Messpunkt durch das Eintragen zweier aufeinanderfolgender Herzschläge je auf der Abszisse und auf der Ordinate. Er steht somit vereinfacht gesagt für die Breite der Punktwolke im Diagramm, wobei eine breite Streuung um die Diagonale des Diagramms für eine gute Variabilität spricht, während eine schmale oder kreisförmige Verteilung auf eine eingeschränkte Regulation hinweist (Malik und Camm 1993, Kamen et al. 1996). Der SD1 spiegelt die schnell vermittelte Antwort des Parasympathikus von einem Herzschlag auf den nächsten wider, womit sich kurzfristige Veränderungen der HRV, z. B. bei einer aktuellen Stresslage, ablesen lassen (Franke-Gricksch 2016).

SD1/RR_{mean}

Als dritter Parameter wurde in dieser Arbeit die auf die mittleren RR-Abstände gemittelte SD1 verwendet (SD1/RR_{mean}, auch SD1n). Dazu wurde die SD1 durch den Mittelwert der RR-Abstände dividiert und mit dem Faktor 1000 multipliziert. Der Vorteil dieses Messwertes ist eine bessere Vergleichbarkeit unabhängig von Alter

oder körperlicher Leistungsfähigkeit (Tulppo et al. 1998). So konnten aktuelle Studien zeigen, dass durch das Mitteln auf die mittleren R-Zacken-Abstände der Einfluss der Herzfrequenz auf die HRV minimiert wird (Mourrot et al. 2004). Dadurch wird die Aussagekraft der HRV bezüglich der kardiovaskulären Mortalität verbessert (Sacha 2014).

1.3 Grundlagen der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (lat. *spirare* = atmen, gr. *ergon* = Arbeit, gr. *metron* = Maß) ist ein diagnostisches Verfahren zur quantitativen und qualitativen Analyse der Reaktionen von Atmung, Herz, Kreislauf und Stoffwechsel sowie der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit unter definierter körperlicher Belastung (Kroidl et al. 2015c, Hollmann 2000). Die Ursprünge von Belastungsuntersuchungen stammen aus dem 18. Jahrhundert. 1929 entwickelten Hugo Wilhelm Knipping und Ludolf Brauer an der Medizinischen Universitätsklinik Hamburg die Spiroergometrie, damals noch Ergospirographie, wie sie gegenwärtig angewandt wird (Kroidl et al. 2015a). Bis heute gilt das Verfahren als eines der wichtigsten leistungsphysiologischen Untersuchungsverfahren mit zahlreichen Einsatzgebieten. Erstmals war es möglich durch moderate körperliche Belastung den individuellen Leistungsstand eines Menschen zu ermitteln. Wurde diese Untersuchungsmethode anfangs vor allem bei kardial und pulmonal erkrankten Patienten eingesetzt, fand die Spiroergometrie in den 1980er Jahren zunehmend Einsatz in der Diagnostik und Therapie psychiatrisch erkrankter Patienten (Martinsen et al. 1985).

1.3.1 Die Messmethode

In der Praxis existieren verschiedene Testmethoden und Belastungsprotokolle. Neben einer Messung auf dem Laufband hat sich vor allem die Fahrradergometrie im Leistungs- aber auch Laienbereich etabliert. Dabei werden die Probanden einer definierten, kontinuierlichen Belastungssteigerung ausgesetzt und entsprechende Veränderungen von Atemparametern erfasst. Durch einen Ausbelastungstest kann die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit ermittelt werden. Bei Patienten mit reduzierter Leistungsfähigkeit kann die Spiroergometrie Hinweise auf zugrundeliegende kardiale und pulmonale Störungen liefern (Scharhag-Rosenberger und Schommer 2013). Durch eine Atemmaske mit nachgeschaltetem

Turbinenflowmeter, das durch den Luftstrom in Bewegung gesetzt wird, werden die Flussvolumina bestimmt und die Konzentrationen von O₂ und CO₂ über hochleistungsfähige Gasanalytoren ermittelt. Die Sauerstoffkonzentration wird dabei über einen paramagnetischen Analysator bestimmt, während die Kohlendioxidkonzentration mittels Infrarotanalysator ermittelt wird. Die Bestimmung der Werte erfolgt bei jedem Atemzug (*breath-by-breath-Analyse*), was eine sehr hohe zeitliche Auflösung bei nur geringem Atemwiderstand bietet. Ergänzende Informationen werden mittels kapillärer Laktatbestimmung und kontinuierlicher EKG-Ableitung gewonnen. Zudem können Aussagen über die Mitarbeit und Erschöpfung des Probanden anhand der klinischen Symptomatik getroffen werden.

Neben unterschiedlichen Geräten finden auch verschiedene Messprotokolle praktische Anwendung. Man unterscheidet dabei Rampentests von stufenartigen Belastungsprotokollen. Unter ersterem versteht man eine kontinuierliche Steigerung der Belastung ohne Plateaubildung. Dadurch wird die Ausbelastung des Probanden schnell erreicht, jedoch ist es schwierig, die ermittelten Messparameter einer Belastungsintensität zuzuordnen, da die belastungsabhängige Veränderung der Messgrößen erst mit Verzögerung im System messbar wird. Im Vergleich dazu zeichnen sich Stufentests durch etappenweise Steigerung der Belastung nach einem definierten Zeitintervall, meist drei bis fünf Minuten pro Belastungsstufe, aus. Nachteilig ist eine deutlich längere Gesamtuntersuchungsdauer, sodass maximale Belastungswerte aufgrund vorheriger muskulärer Erschöpfung oftmals nicht erreicht werden können. Laut Midgley und Kollegen (2008) kann auf dem Fahrradergometer von einer validen Ergebnisbetrachtung bei Gesamtbelastungszeiten zwischen 7 bis 26 Minuten ausgegangen werden (Midgley et al. 2008). Durch die Kombination einer Rampenbelastung mit einer Stufenbelastung können die Vorzüge beider Methoden optimal kombiniert werden.

Vorteil der Spiroergometrie ist eine genaue Dosierbarkeit und sehr gute Reproduzierbarkeit, sodass die meisten Vergleichsstudien ebenfalls mit Fahrradbelastungstests gearbeitet haben. Damit ist sie das ideale Untersuchungsverfahren zur Einschätzung qualitativer und quantitativer Veränderungen am Herzkreislaufsystem, der Atmung und dem Stoffwechsel und bietet laut Macfarlane (2001) valide und reliable Messeigenschaften (Macfarlane 2001). Zu diesem Schluss kommen auch Hodges et al. (2005), die die metabolische

Analyse der Atemgase als wissenschaftlich robuste Methode für die Evaluation der kardiopulmonalen Funktion bezeichnen (Hodges et al. 2005).

Zur Einordnung der Spiroergometriedaten existieren verschiedene Referenzwerte. Die SHIP-Studie ist eine große deutsche Untersuchung, die an 333 gesunden Probanden spiroergometrische Daten unter Belastung untersuchte und Formeln zur Referenzwertbestimmung ermittelte. Sie dient in dieser Arbeit zur Einschätzung der gewonnenen Daten im Vergleich zur Allgemeinheit (Glaser et al. 2013)

1.3.2 Die Messgrößen

Die erhobenen Parameter können in direkt erhobene Messgrößen und daraus abgeleitete Parameter unterteilt werden. Direkt bestimmt werden können das Atemminutenvolumen (VE), die Sauerstoffaufnahme (VO_2), die Kohlendioxidabgabe (VCO_2) und die Atemfrequenz (AF). Die weiteren leistungsphysiologischen Parameter und Schwellen werden mittels Computersoftware bestimmt. Zudem kann man die Messwerte in maximale und submaximale Messgrößen untergliedern. Dabei versteht man unter maximalen Parametern all die Werte, die bei Ausbelastung des Probanden erreicht werden. Neben der maximalen Leistung und Herzfrequenz ist hier vor allem die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) als zentraler Messwert zu nennen. Insbesondere der Vergleich zu Ruhewerten bzw. das Verhalten unter Belastung liefern wertvolle Informationen zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Submaximale Parameter (lat. *sub* = unter) werden im Verlauf der Belastungsuntersuchung ermittelt und sind unabhängig von der Ausbelastung sowie persönlichen Motivation des Probanden. Sie können somit auch bei eingeschränkter körperlicher Fitness ermittelt und im Kollektiv verglichen werden. Zu den submaximalen Kennwerten für die Ausdauerleistungsfähigkeit zählen die Messgrößen an der 1. Ventilatorischen Schwelle (VT_1), welche, wie im Folgenden erläutert, eine Schlüsselstelle des Energiestoffwechsels darstellt. Anders als die Maximalwerte spiegeln sie vornehmlich periphere metabolische Prozesse wider und sind besonders für die Leistung über längere Ausdauerdistanzen relevant (Scharhag-Rosenberger und Schommer 2013).

Nach der Art der muskulären Energiebereitstellung kann zudem zwischen aeroben und anaeroben Kennwerten unterschieden werden. Zentrale Größe der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), welche

durch das maximale Herzzeitvolumen sowie Kreislauf- und Atemregulationsmechanismen beeinflusst wird. Zudem ist sie von der Kapazität der kapillaren Austauschfläche sowie der Stoffwechselleistung der Muskelzelle zur aeroben Energiegewinnung abhängig (Winkler 2009). Primär wird die Energie für Muskelkontraktionen durch den Abbau von Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen. Bei moderater körperlicher Belastung ist die Resynthese des ATP als sekundäre Energiequelle notwendig, was überwiegend aerob über die Wiedergewinnung aus Glucose und Fettsäuren unter Sauerstoffverbrauch erfolgt. Laut Tomasits et al. (2005) ist die aerobe Ausdauer auf zellulärer Ebene vor allem von der Enzymmasse der Mitochondrien abhängig (Tomasits und Haber 2005). Bei sehr starker Belastung reicht der Sauerstoff nicht mehr aus und die Glucose wird ohne Sauerstoffbeteiligung zu Laktat abgebaut. Bei vollständig aerober Stoffwechsellage ist die Energiegewinnung 19 Mal höher als bei einer anaeroben Verstoffwechslung der Glucose zu ATP. Damit liegt der Vorteil der anaeroben Glykolyse in einer schnellen und sauerstoffunabhängigen Energiebereitstellung. Spirometrisch wird diese Art der Energiebereitstellung vor allem mithilfe der *RER* und des zusätzlich abgeatmeten CO₂ sowie der Laktatkonzentration untersucht (Apelt und Blohm 2013). Wichtig ist, dass aerobe und anaerobe Energiegewinnung immer gleichzeitig aktiv sind und die anaerobe Form niemals die aerobe Energiebereitstellung ersetzt. Je nach Belastungsintensität werden die Mechanismen unterschiedlich stark beansprucht.

2 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die körperliche Leistungsfähigkeit von depressiven Patienten in verschiedenen Belastungsphasen mit gesunden Kontrollpersonen verglichen werden. Da die aktuelle Studienlage zum Einfluss körperlicher Aktivität auf depressive Beschwerden und Therapieeffekte umfassend ist, jedoch die Erkenntnisse bezüglich der aeroben Leistungsfähigkeit noch unzureichend sind, lag unser Fokus auf einem Vergleich definierter maximaler und submaximaler Leistungsparameter während eines Ausbelastungstests zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. Durch vorhandene Unterschiede sollen Rückschlüsse auf bekannte und mögliche neue Limitationen des kardiopulmonalen Systems gezogen werden. Vor allem eine ergänzende Betrachtung des Ruhe- und Erholungsverhaltens soll neue Erkenntnisse in diesem Bereich liefern. Durch Betrachtung von Krankheitsdauer, -dauer und weiteren psychischen Faktoren soll der Einfluss des Krankheitsverlaufes sowie depressionstypischer Antriebsstörungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei depressiven Patienten näher beleuchtet werden.

Aufgrund der bisher unzureichenden und teils kontroversen Studienergebnisse bezüglich des Verhaltens der Herzratenvariabilität bei depressiven Patienten vergleichen wir ausgewählte, bisher selten betrachtete HRV-Indizes in Ruhe sowie in der Erholungsphase. Ein möglicher Zusammenhang zwischen HRV-Veränderungen und metabolischen sowie respiratorischen Parametern soll dadurch aufgezeigt werden. Als neuer Ansatz soll der Einfluss der Krankheitsdauer genauer betrachtet und diskutiert werden.

3 Material und Methoden

Die Erhebung der Untersuchungsdaten erfolgte als maximaler Ausbelastungstest mittels Fahrradspiroergometrie und fand zwischen März 2012 und März 2013 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena statt. Es wurden insgesamt 70 Probanden untersucht, davon 31 depressive Patienten und 39 gesunde Kontrollen. Die Erhebung der Messdaten fand unter standardisierten Untersuchungsbedingungen und entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention in einem Untersuchungsraum in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Jena statt (Boldt et al. 2002). Es wurden stets die gleichen Geräte verwendet und es war das gleiche Untersuchungsteam, bestehend aus drei Personen, anwesend. Der Raum wurde konstant auf 21°C temperiert. Mögliche Unterbrechungen oder Störgeräusche wurden durch Hinweisschilder vor den Forschungsräumen minimiert. Der Zeitaufwand für die spiroergometrische Messung betrug inklusive aller Vorbereitungen einmalig etwa 90 Minuten für Patienten und Probanden. Alle Kontrollprobanden bekamen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 10 Euro sowie eine kurze Rückmeldung zur aktuellen körperlichen Fitness auf dem Fahrradergometer. Alle Studienteilnehmer erhielten eine schriftliche Studienaufklärung, welche über die Ziele, den genauen Ablauf sowie die Rechte und Aufgaben der Probanden informierte. Die Teilnehmer wurden über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der verwendeten Produkte sowie die Vertraulichkeit ihrer Daten aufgeklärt. Ein Abbruch der Untersuchung war jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität hatte keine ethischen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Depressive Patienten

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung auf der Depressionsstation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena. Die Diagnose einer depressiven Erkrankung nach *ICD-10* sowie deren Schweregrad wurden durch das ärztliche Personal der Station gestellt. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich aufgrund einer depressiven Grunderkrankung nach *ICD-10* F 32 (depressive Episode) und F

33 (rezidivierende depressive Störung) in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Jena befanden. Da mindestens 50 % der depressiven Patienten laut Wittchen et al. (2003) Komorbiditäten zeigen, dabei vor allem Angststörungen, führte diese als Begleitdiagnose nicht zum Ausschluss des Patienten aus der Studie (Wittchen et al. 2003). Nachfolgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

1. Andere als die o. g. Hauptdiagnosen (F 32 und F 33 nach *ICD*) aus dem depressiven Erkrankungskreis, wie z. B. bipolare Störungen oder postpartale Depressionen.
2. Psychiatrische Komorbiditäten wie Substanzmissbrauch, posttraumatische Belastungsstörungen, affektive Persönlichkeitsstörungen, psychoorganische Störungen, Depressionen mit möglichem organischen Korrelat sowie substanzinduzierte Depressionen u. a. durch Antiparkinsonmedikamente, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Cholinergika, Corticosteroide.
3. Akute Infektionen oder sonstige akute Erkrankungen, die zu einer Einschränkung der individuell möglichen maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit führen.
4. Schwere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Atemapparates oder des Skelett- und Bewegungssystems, die eine Teilnahme an der Spiroergometrie verhindern.
5. Unvollständigkeit des spiroergometrischen Datensatzes.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten von 31 untersuchten depressiven Patienten 17 in die Studie eingeschlossen werden. Es mussten 14 Probanden aufgrund von nicht zugelassenen Komorbiditäten oder einer anderen Hauptdiagnose ausgeschlossen werden. Die Erkrankungsdauer der eingeschlossenen 17 Patienten betrug durchschnittlich 50 Monate. Die Dauer der aktuellen depressiven Episode war im Mittel bei sechs Wochen, wobei es sich bei vier Patienten um die erste und bei 13 Patienten um eine rezidivierende depressive Episode handelte. 16 von 17 Patienten nahmen zudem antidepressiv wirkende Medikamente ein.

3.1.2 Gesunde Kontrollprobanden

Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte mithilfe von Aushängen sowie telefonisch aus der forschungsgruppen-internen Probandendatenbank. Alle

Teilnehmer sollten am Vortag der Messung weder Alkohol trinken noch anstrengende körperliche Belastung durchführen. Ein Verzicht auf Nikotin und Koffein sollte am Tag der Untersuchung erfolgen, wobei vor der Messung eine leichte Mahlzeit eingenommen werden sollte. Eingeschlossen wurden nur Probanden zwischen 18 und 60 Jahren, die keine depressive oder anderweitig psychiatrische Grunderkrankung hatten. Kardiovaskuläre, pulmonale, neurologische oder orthopädische Vorerkrankungen, die die Durchführung einer Spiroergometrie verhindern, führten ebenso zum Ausschluss wie die Angabe von Leistungssport oder hoher körperlicher Aktivität. Von 39 untersuchten gesunden Probanden wurden insgesamt 17 Kontrollprobanden in die Studie integriert. Es erfolgte eine Parallelisierung der Patienten und Probanden bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, Rauchverhalten und durchschnittlicher körperlicher Aktivität. Die klinischen und anthropometrischen Daten der eingeschlossenen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen sind in Tab. 1 sowie detailliert im Anhang (Anhang 1) dargestellt.

Tab. 1: Darstellung der anthropometrischen Daten der eingeschlossenen depressiven Probanden und gesunden Kontrollen

	Depressive (n = 17) MW ± SD	Kontrollen (n = 17) MW ± SD
Geschlecht	12 Frauen, 5 Männer	12 Frauen, 5 Männer
Alter in Jahren	38,0 ± 11,7 (Min. 20,6, Max. 54,8)	40,3 ± 12 (Min. 20,4, Max. 57,4)
BMI in kg/m ²	22,5 ± 3,2	22,1 ± 2,3
Körperfettmasse in %	28,4 ± 9,2	30,1 ± 8,6
Fettfreie Masse (FFM) in kg	49,4 ± 9,1	50,3 ± 13,0
BDI	21,4 ± 8,1 (Min. 7, Max. 36)	2,9 ± 3,0 (Min. 0, Max. 10)
HAMD-21	21 ± 7 (Min. 14, Max. 37)	-
Raucheranzahl	6	5
FTND	0,9 ± 1,8 (Min. 0, Max. 6)	0,6 ± 1,5 (Min. 0, Max. 5)
IPAQ	2288 ± 2074 (Min. 396, Max. 7668)	2818 ± 1826 (Min. 311, Max. 6853)

3.2 Instrumente

Ein Stammdaten-Fragebogen wurde von allen Probanden ausgefüllt und diente der Beschreibung der allgemeinen Patientendaten sowie der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Anhang 2). Dabei erhielt jeder Teilnehmer eine anonyme Fallbezeichnung. Bei depressiven Patienten erfolgte die Kennzeichnung D1 bis D31, bei den gesunden Kontrollprobanden K1 bis K39. Zudem füllten alle depressiven Patienten zusätzlich einen Fragebogen mit allgemeinen Fragen zur Erkrankung aus (Anhang 3). Unter anderem wurden neben der Erstmanifestation und möglichen Rezidiven auch die Dauer der Erkrankung sowie eine eventuelle Medikation festgehalten.

3.2.1 Beck Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck Depressions-Inventar ist ein 1961 von Aaron Beck entwickeltes, international geläufiges Instrument zur Selbstbeurteilung des Schweregrades depressiver Symptome auf affektiver, somatischer und kognitiver Ebene (Beck et al. 1961). Es besteht aus 21 Fragen, die die häufigsten Symptomkomplexe einer Depression widerspiegeln (Anhang 4), wobei die in den letzten sieben Tagen am ehesten zutreffende Antwort aus vier Auswahlmöglichkeiten mit steigender Punktegewichtung von 0 bis 3 Punkten ausgewählt werden soll. Anhand der zugehörigen Auswertungsmatrix wird der Schweregrad einer Depression eingeteilt, wobei weniger als 11 Punkte für keine Depression, 11 bis 17 Punkte für eine leichte und mehr als 17 Punkte für das Vorliegen einer schweren Depression sprechen (Hautzinger et al. 1994). In der Untersuchung wurde das Beck-Depressions-Inventar sowohl von bekannt depressiven Patienten zur Selbstbeurteilung des Schweregrades als auch von den Kontrollprobanden zur Detektion einer möglicherweise nicht diagnostizierten Depression verwendet. Insgesamt wurden nur Kontrollprobanden mit einem Scorewert unter 11 und damit fehlender depressiver Symptomatik eingeschlossen. Validiert ist das BDI für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene (Beck et al. 1961). Insgesamt stellt es ein zuverlässiges, aber subjektives Screeninginstrument zur Erfassung einer depressiven Symptomatik dar (Braehler et al. 2002, Moran und Lambert 1983).

3.2.2 Hamilton Depression Scale (HAMD-21)

Die *Hamilton Depression Scale (HAMD)* ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression (Anhang 5).

Die 21 Symptome (*HAMD-21*) müssen entsprechend ihres Schweregrades auf einer jeweils drei- bis fünfstufigen Antwortskala mit entsprechend steigendem Punktwert eingeschätzt werden (Hamilton 1960). Dabei liegt bei unter 12 Punkten keine Depression, bei 12 bis 17 Punkten eine leichte, bei 18 bis 25 Punkten eine mittelgradige und bei über 25 Punkten eine schwergradige Depression vor. Ziel dieses Fragebogens ist die Verifikation sowie eine zusätzliche objektive Einschätzung der Schwere der Depression. Validiert ist sie für Testpersonen von 16 bis 80 Jahren (Beneke 1987). BDI und *HAMD* ergänzen sich als Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung des Schweregrades einer Depression. Die ausführliche psychiatrische Erhebung zur Schweregrad-Bestimmung wurde immer nach ausführlicher Exploration im Patientengespräch durch ein und dieselbe Person eruiert. Mit der alleinigen Datenerhebung durch einen Untersucher reduziert sich die Fehlerbreite infolge einer subjektiven Einschätzung.

3.2.3 *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*

Das *International Physical Activity Questionnaire* ist ein Selbsteinschätzungsinstrument zur Erfassung des Bewegungsverhaltens einer gewöhnlichen Woche in der Bevölkerung (Anhang 6). Diese Methode wurde entwickelt, um international vergleichbare Daten zum Bewegungsverhalten auf Bevölkerungsebene zu erfassen und ist für Personen zwischen dem 15. und 69. Lebensjahr validiert (Booth 2000). In der durchgeführten Untersuchung wurde die validierte deutsche Kurzfassung verwendet, um den aktuellen Trainingszustand der Versuchsteilnehmer zu objektivieren (Wagner und Singer 2003). Diese erfragt die Anzahl der Tage und die Dauer in Stunden und Minuten, die die Probanden mit anstrengenden oder moderaten körperlichen Aktivitäten sowie Fußstrecken und sitzenden Tätigkeiten in den letzten sieben Tagen im Durchschnitt verbracht haben (Ainsworth et al. 2000).

3.2.4 *Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND)*

Als psychometrischen Test erhielten alle Raucher zusätzlich die deutsche Fassung des *Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)*. Die 1991 überarbeitete Version des ursprünglichen *Fagerström Tolerance Questionnaire* gilt als bis heute weltweit anerkannter und valider Fragebogen zur Abschätzung der Schwere der Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al. 1991, Fagerstrom und Schneider 1989).

Aufgebaut ist er aus sechs Selbstbeurteilungssitems mit jeweils zwei bis vier kategorisierten Antwortmöglichkeiten und entsprechender Punktgewichtung (Anhang 7). Gefragt wird unter anderem nach dem ersten Konsum der Zigarette am Morgen sowie der Menge der gerauchten Zigaretten/Tag. Beide Parameter gelten als stabilste Prädiktoren der Abhängigkeitsstärke und haben sich auch in der klinischen Praxis bewährt (Kröger und Lohmann 2007). Die Summe aller Punkte ergibt einen Zahlenwert von 0 bis 10 Punkten, der die Schwere der Nikotinabhängigkeit klassifiziert. Nach Breslau und Johnson (2000) werden Personen mit vier oder mehr Punkten als deutlich abhängig definiert (Breslau und Johnson 2000).

3.2.5 BORG-Skala

Als visuelles Hilfsmittel für das subjektive Belastungsempfinden der Probanden diente die originale Skala nach Borg (Borg 1970). Die Skala ist für die Fragestellung geeignet, da das subjektive Anstrengungsempfinden keine lineare, sondern eine exponentielle Beziehung zum Leistungsreiz zeigt (Robertson et al. 1998). Dieses Messinstrument ist eine visuelle Analogskala, die vom Punktwert 6 bis zum Punktwert 20 reicht. Dabei ist allen ungeraden Zahlenwerten eine Umschreibung für die Anstrengung zugeordnet. So steht beispielsweise eine 7 für „gar keine Anstrengung“, eine 19 für die „maximal mögliche Anstrengung“, die 20 ist der vollständigen körperlichen Erschöpfung gleichzusetzen (Anhang 8). Die Borg-Skala ist einfach zu handhaben und weist eine sehr gute Akzeptabilität sowie Reproduzierbarkeit auf (Borg 1988). Die BORG-Skala wird wiederholt während der gesamten Messung geprüft und dient damit als subjektives Ausbelastungskriterium der Probanden.

3.2.6 Untersuchungsvorbereitungen und Messgrößen

Zur Untersuchungsvorbereitung erfolgte die Kalibrierung der Spiroergometrie-Software (Meta Lyzer 3B, Cortex, Leipzig, Germany) nach Herstellerangaben. Die Volumen- und Flusskalibrierung der Turbine erfolgte mit einer entsprechenden Spritze (Hans Rudolph Inc., Kansas City) nach Empfehlung des Herstellers. Die Körperhöhe wurde mittels Höhenmesser (Holtain Ltd, Crosswell, Crymych, UK) sowie die Körpermasse mittels Waage (SECA, Model 710, Hamburg, Germany) bestimmt und dokumentiert. Zur Vervollständigung der anthropometrischen Daten wurde eine Körperfettbestimmung mittels Caliperzange (Holtain Ltd, Crosswell,

Crymych, UK) durchgeführt (ACSM 2010). Dazu wurde die Hautdicke am M. biceps brachii, M. triceps brachii, subscapular und suprailiacal entsprechend der 4-Falten-Methode nach Durnin/Wormersley bestimmt (Durnin und Womersley 1974). Die Ermittlung des prozentualen Körperfettanteils erfolgte mithilfe der Gleichung von Siri (Siri 1961). Anschließend wurde allen Teilnehmern ein Pulsgurt mit Empfänger (S610, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) am Brustkorb zur Messung der Herzfrequenz angelegt. Danach wurden die Patienten zum Sitz-Ergometer (ergoselect 100, Ergoline, Bitz, Germany) begleitet und die Sattelhöhe sowie die Lenkerposition eingestellt. Alle Studienteilnehmer bekamen eine Blutdruckmanschette zur automatischen Blutdruckmessung am rechten Arm angelegt und ein weiteres 3-Kanal-EKG am Rücken befestigt, um eventuelle pathologische EKG-Veränderungen während der Spiroergometrie detektieren zu können (Schiller AT 10plus, Ottobrunn, Germany). Zur Messung der ventilatorischen Daten wurde eine passende Gesichtsmaske ausgewählt und nach Dichtigkeitsprüfung mit den Messinstrumenten und dem kalibrierten Gassensor fixiert. Die spirometrischen Daten wurden während der Untersuchung kontinuierlich aufgezeichnet und mittels PC-Software via *breath-by-breath*-Analyse ausgewertet. Dazu wurden die Daten als gleitender Mittelwert über 15 Atemzüge bestimmt, was die Ergebnisse robuster für die Auswertung macht (Robergs et al. 2010).

Im Rahmen der Spiroergometrie wurde zudem eine EKG-Aufzeichnung mit Ermittlung der Herzfrequenz sowie der Herzratenvariabilität durchgeführt. Die weiteren relevanten Messgrößen werden in Folgenden kurz erläutert.

3.2.7 Atemminutenvolumen (VE)

Die VE beschreibt die Menge an Atemluft, die in einer Minute durch die Lunge ventiliert wird. Berechnet wird sie aus dem Produkt von Atemfrequenz (Af) und Atemzugvolumen (AZV) und in l/min angegeben. Für einen gesunden Erwachsenen ergibt das eine durchschnittliche VE von 6 bis 8 l/min in Ruhe. Unter Belastung steigt das Atemminutenvolumen. Bei geringer Belastungsintensität wird dies zunächst über eine Erhöhung des AZV erreicht. Steigt die Belastung weiter, muss die zusätzliche Ventilationsarbeit durch eine gesteigerte Atemfrequenz vermittelt werden (Abb. 6) (Jones 1997). Danach können bei untrainierten Männern Werte von 100 bis 120 l/min erreicht werden (Whalley et al. 2008, Weineck 2009).

3.2.8 Kohlendioxidabgabe (V_{CO_2})

Darunter versteht man die Menge CO_2 in l/min, die pro Zeiteinheit über die Ausatemluft abgegeben wird (Jones 1997, Wasserman K et al. 1994). Unter körperlicher Belastung stammt das CO_2 zum einen aus der oxidativen Energiegewinnung des Körpers, zum anderen aus der nichtmetabolischen Laktatpufferung bei höheren Belastungsintensitäten. Die Hauptdeterminante der Ventilation ist der CO_2 -Gehalt des Blutes, weshalb sich der graphische Verlauf während der Spiroergometrie ähnlich der VE verhält (Abb. 6) (Wonisch et al. 2003).

3.2.9 Sauerstoffaufnahme (VO_2)

Die Sauerstoffaufnahme stellt den zentralen Messparameter einer Spiroergometrie dar und gilt als Maß der aeroben Energieumsetzung. Nach dem Fick'schen Gesetz wird sie als Produkt des Herzminutenvolumens (HMV) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ermittelt und in l/min angegeben (Wasserman K et al. 1994, Jones 1997). Damit steht sie in einem direkten Zusammenhang zur kardialen Funktion und der peripheren Sauerstoffextraktion (Wonisch et al. 2003).

In Ruhe ist die Sauerstoffaufnahme vom Körpergewicht, d. h. von der Masse der am aeroben Stoffwechsel beteiligten Zellen, abhängig. Um Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu minimieren und valide Rückschlüsse ziehen zu können, wurden die Messwerte in dieser Studie auf die fettfreie und damit aktiv am aeroben Stoffwechsel beteiligte Masse normiert (Meyer et al. 1999, Hollmann 1983). Mit zunehmender körperlicher Belastung steigt die Sauerstoffaufnahme in etwa linear bis zur 1. Ventilatorischen Schwelle, ab der dann zunehmend anaerobe Stoffwechselprozesse beginnen. Bei weiterer Belastungssteigerung flacht die Sauerstoffaufnahmekurve zunehmend ab (*levelling off*) und bildet schließlich ein Plateau, das den Bereich der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) darstellt (Abb. 6). Bei Laien wird diese Plateaubildung nur selten erreicht, sodass für die Messung die höchste gemessene Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) verwendet wird (Kroidl et al. 2015d). Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein objektives Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit und beschreibt die obere Leistungsgrenze des kardiopulmonalen Systems (Wonisch et al. 2003). Um valide Werte zu erhalten, ist die Ausbelastung des Probanden notwendig (Scharhag-Rosenberger und Schommer 2013, Scharhag-Rosenberger 2010). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die VO_2 ein starker Prognosefaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

und die Gesamtmortalität ist (Mancini et al. 1991, Gitt et al. 2002). Die maximal erreichbaren Werte sind u. a. abhängig vom Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Fitnesszustand (Kroidl et al. 2015c). In einigen Studien wurde bereits gezeigt, dass die fettfreie Körpermasse den besten singulären Vorhersagewert für die maximale Sauerstoffaufnahme bietet (J Toth et al. 1993, Vanderburgh und Katch 1996).

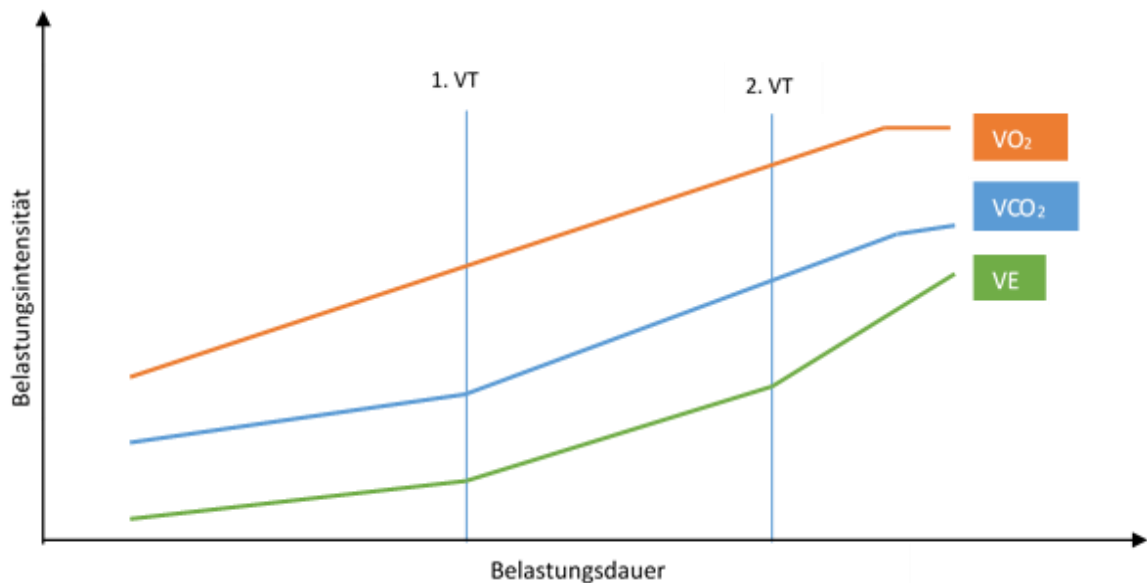


Abb. 6: Schematischer Verlauf des Atemminutenvolumens (VE), der Kohlendioxidabatemung (VCO_2) und der Sauerstoffaufnahme (VO_2) während zunehmender körperlicher Belastung unter Kennzeichnung der 1. und 2. Ventilatorischen Schwelle (VT)

3.2.10 Ventilatorische Schwellen

Die Grundlagen der Definition ventilatorischer Schwellen stammen von Wasserman et al. (Wasserman et al. 1973). Man unterscheidet zwei Schwellen, die als ventilatorische Antwort auf eine steigende Belastung entstehen. Sie kennzeichnen Beginn und Ende des aerob-anaeroben Übergangsbereiches (Kindermann 2004). Damit können sie als Schlüsselstellen des Energiestoffwechsels gesehen werden und liefern Hinweise, welche Belastung über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann (Scharhag-Rosenberger 2010).

1. Ventilatorische Schwelle (1. VT)

Die 1. Ventilatorische Schwelle (engl. *Ventilatory Threshold 1* bzw. *Anaerobic Threshold*) wird auch als aerobe Schwelle bezeichnet. Sie stellt den Beginn des ventilatorisch ermittelten aerob-anaeroben Übergangs des Stoffwechsels und damit einen metabolischen Umschlagspunkt dar. Die Ermittlung der 1. Ventilatorischen Schwelle erfolgte mittels Kombination von drei Messmethoden nach Gaskill et al. (Gaskill et al. 2001). Nach Meyer et al. (1994) ist die beste Methode zur Bestimmung

der 1. VT die *V-Slope*-Methode mit Bestimmung der Ventilationsparameter im Rahmen eines Rampenprotokolls (Meyer et al. 1994). Über die *V-Slope*-Methode wird die VCO_2 mittels Software graphisch gegenüber der VO_2 aufgetragen. Der erste disproportionale Anstieg des VCO_2 im VCO_2/VO_2 -Plot wird als 1. VT definiert (Beaver et al. 1986). Zudem wurden gleitende Mittelwerte über 8 bis 10 Atemzüge verwendet, um die Daten weniger störanfällig zu machen und zu glätten (Westhoff et al. 2013). Ergänzend kann die 1. VT über einen Anstieg des VE/VO_2 -Quotienten bei fehlendem Anstieg des VE/VCO_2 -Quotienten (ventilatorische Äquivalenzmethode) oder einer plötzlichen, exzessiven CO_2 -Produktion im Verlauf der Belastungsuntersuchung ermittelt werden. Zusätzlich ist auch eine metabolische Bestimmung der Schwelle über Messung des ersten Laktatanstiegs möglich (Kroidl et al. 2015c). Die 1. VT liegt bei ca. 40 bis 65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme (Scharhag-Rosenberger und Schommer 2013) und liefert damit Informationen zur aeroben Leistungsfähigkeit. Da zur Bestimmung keine Ausbelastung notwendig ist, wird sie nahezu immer erreicht und ist von der Mitarbeit des Probanden weitestgehend unabhängig.

2. Ventilatorische Schwelle (2. VT)

Die anaerobe Schwelle (engl. *Ventilatory Threshold 2*) wird auch als respiratorischer Kompensationspunkt (RCP) definiert und bezeichnet das Ende des aerob-anaeroben Übergangs (Kindermann 2004). In diesem Bereich kommt es durch einen überproportionalen Anstieg der anaeroben Energiebereitstellung zum Laktatexzess, der nicht mehr ausreichend abgepuffert werden kann. Die daraus resultierende metabolische Azidose versucht der Körper durch eine überproportionale Ventilationssteigerung mit vermehrter CO_2 -Abatmung zu kompensieren. Letztendlich führt dies aber zum individuellen Belastungsabbruch. Graphisch lässt sich diese zweite Schwelle durch einen erneuten disproportionalen Anstieg der Ventilation zur nunmehr erschöpften CO_2 -Elimination darstellen. Zur Bestimmung müssen die Probanden nahezu ausbelastet sein, sodass sie als Maß der Ausdauerleistungsfähigkeit angesehen werden kann (Roecker et al. 2000). Bei Untrainierten liegt sie etwa bei 70 bis 80 % der maximalen Sauerstoffaufnahme (Meyer et al. 2005). Im Gegensatz zur VO_{2max} ist dieser Parameter unabhängig von der Motivation der Probanden (Meyer und Kindermann 1999).

3.2.11 Laktat

Laktat ist ein Stoffwechselprodukt, das vor allem im Rahmen der anaeroben Energiebereitstellung im Körper anfällt (Roecker et al. 2010). Messbare Veränderungen des Laktatspiegels treten ebenso wie oben beschriebene Veränderungen von Ventilationsparametern an den jeweiligen Übergängen metabolischer Prozesse auf und bieten eine zweite Perspektive auf den Energiestoffwechsel unter Belastung (Westhoff et al. 2013, Kroidl et al. 2015a). Der Focus der durchgeführten Studie lag vor allem auf dem Laktatverlauf nach Ende der Belastung im Rahmen der körperlichen Erholung. Zudem wurde ein Ausgangswert in Ruhe sowie am Belastungsmaximum bestimmt, letzterer diente als weiteres Ausbelastungskriterium. Die Messung erfolgte im hyperämisierten Kapillarblut, in diesem Fall am Ohrläppchen der Probanden. Dazu wurde das entsprechende Ohrläppchen desinfiziert, mit einer Lanzette eingeritzt, der erste Blutstropfen verworfen und anschließend ein Röhrchen mit 20 µl kapillärem Blut gefüllt. Die Bestimmung des Laktatwertes erfolgte unmittelbar am LOD- Amperometriegerät (Ebio basic, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) im Untersuchungsraum, welches die Laktatkonzentration im Kapillarblut mithilfe einer instabilen Laktat-Oxidase (LOD) enzymatisch bestimmt.

3.2.12 Respiratorischer Quotient (RER)

Die *RER* (engl. *Respiratory exchange ratio*) ist der Quotient aus Kohlendioxidabgabe (V_{CO_2}) und Sauerstoffaufnahme (V_{O_2}) und spiegelt die äußere Atmung wider (Klinke et al. 2009). Unter stabilen Bedingungen (*steady state*) hängt die *RER* vom metabolischen Substrat der Energiegewinnung ab. Die Durchschnittsernährung führt zu einem respiratorischen Quotienten von 0,82 bis 0,85 (Schmidt und Thews 1990). Bei einer reinen Fettverbrennung erreicht die *RER* einen Wert von 0,7. Unter einer reinen Kohlenhydratverbrennung kann die *RER* Werte von 1,0 bis weit über 1,2 annehmen, da bei zunehmend anaerober Energiegewinnung entsprechend vermehrt CO_2 produziert wird (Wonisch et al. 2003). Damit ist die *RER* bei Werten über 1,1 ein Zeichen für gute und erschöpfende Mitarbeit der Probanden und ein Maß für die metabolische Ausbelastung (Kroidl et al. 2015c).

3.2.13 Atemäquivalente für Sauerstoff (VE/VO_2) und Kohlendioxid (VE/VCO_2)

Die Berechnung der Atemäquivalente erfolgt durch Division der Ventilation (VE) durch den Sauerstoffverbrauch (VO_2) bzw. die Kohlendioxidproduktion (VCO_2) (Wasserman K et al. 1994). Mittels graphischer Darstellung als *Slopes* wird der Anstiegswinkel des Graphen bestimmt, der sich ergibt, wenn man die VO_2 bzw. VCO_2 auf der Abszisse gegen die VE auf der Ordinate aufträgt (Balady et al. 2010). Das Atemäquivalent für Sauerstoff beschreibt die Menge an ventilierter Luft, die notwendig ist, um einem Liter Sauerstoff aufzunehmen (Wonisch et al. 2003). Damit stellt sie einen Index für die ventilatorische Effizienz dar. In Ruhe ergibt sich dafür ein Wert von etwa 25 bis 40 Litern, der unter submaximaler Belastung bis zur 1. Ventilatorischen Schwelle sinkt. Bei weiterer Belastungssteigerung steigt die VE/VO_2 anschließend wieder (Wasserman K et al. 1994). Pathologisch erhöhte Werte können auf eine hohe Totraumventilation mit schlechtem Ventilations-Perfusions-Verhältnis, wie z. B. bei kardiopulmonalen Erkrankungen, hinweisen. Das Atemäquivalent für Kohlendioxid beschreibt die ventilatorischen Erfordernisse, um das anfallende CO_2 abzuatmen und beschreibt damit ebenfalls die ventilatorische Effizienz. Es dient als aussagekräftige Größe zur Beurteilung der kardialen Auswurfleistung und der kardialen Leistungsreserve (Sun et al. 2002, Lauterwein 2006). Die Ruhewerte liegen über der VE/VO_2 , sinken aber ebenfalls unter submaximaler Belastung (Wonisch et al. 2003). Der Minimalwert liegt um 26 bis 30 Liter und bildet den sog. Respiratorischen Kompensationspunkt (RCP), an dem es dem Körper gerade noch möglich ist, das anfallende Laktat mit CO_2 abzupuffern (Wasserman K et al. 1994). Danach steigt das Atemäquivalent für Kohlendioxid ebenfalls wieder unter steigender Belastung (Wonisch et al. 2003). Schematisch ist dies in Abbildung 7 dargestellt.

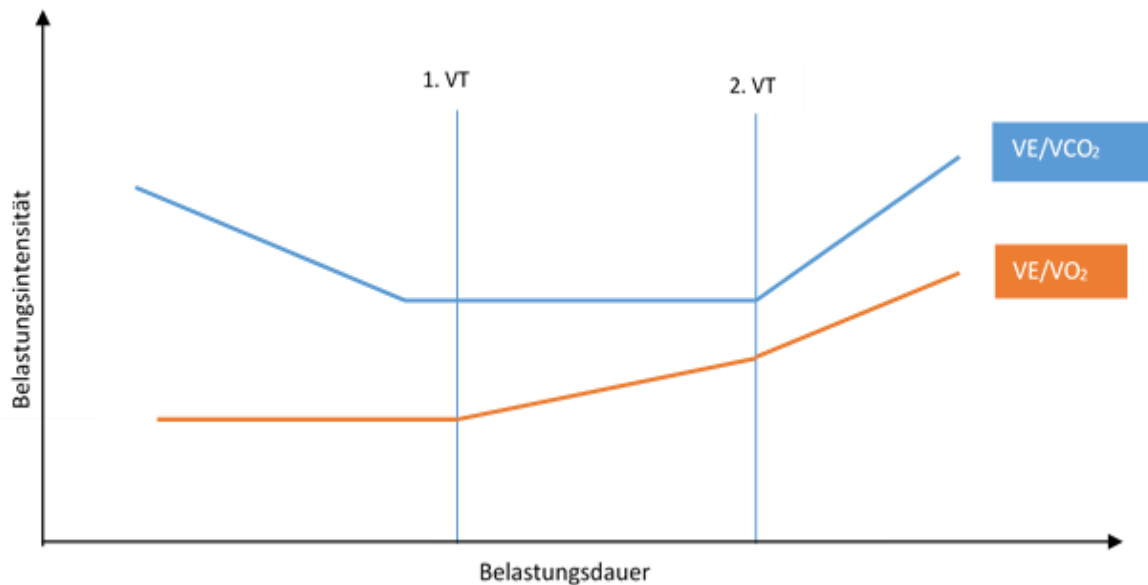


Abb. 7: Schematische Darstellung des Verlaufs der Atemäquivalente für Sauerstoff (VE/VO_2) und Kohlendioxid (VE/VCO_2) bei steigender körperlicher Belastung unter Kennzeichnung der 1. und 2. Ventilatorischen Schwelle (nach Wonisch et al. 2003)

3.2.14 Leistung

Die Leistung (P) ist physikalisch gesehen die erbrachte Arbeit pro Zeiteinheit und wird in Watt (W) angegeben. Die Leistung ist auf dem Fahrradergometer für die entsprechende Belastungsstufe vorgegeben und somit genau bestimmbar. Zum Vergleich entspricht Gehen etwa einer Leistung von 25 bis 50 W und Treppensteigen ca. 75 bis 100 W (Hahn 2013). In der Spiroergometrie ist vor allem die maximal erbrachte Leistung (P_{max} oder P_{peak}) relevant. Darunter versteht man die maximal durch den Probanden auf dem Fahrradergometer absolvierte Leistungsstufe bis zum Belastungsabbruch. Die erbrachte Leistung ist sowohl von Alter und Geschlecht als auch vom Trainingszustand der Probanden anhängig. Die maximale Leistung wurde zudem in Relation zur Körpermasse in W/kg ermittelt, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Probanden zu ermöglichen.

3.2.15 Herzfrequenzerholung (HRR)

Mit der Herzfrequenzerholung (engl. *heart rate recovery*, HRR) untersucht man, wie schnell die Herzfrequenz nach körperlicher Belastung wieder auf Ruhewerte absinkt. Dabei kann sowohl die schnelle Erholung innerhalb der ersten Minute, als auch die langsamere Erholung bis zehn Minuten nach Belastungsende als Abnahme der Schläge pro Minute (bpm) von der Maximalherzfrequenz erfasst werden (Sammito et al. 2014). Vor allem das Absinken innerhalb der ersten Minute

nach Belastung stellt einen wichtigen Marker zur Regenerationsfähigkeit des Parasympathikus dar. Er zeigt die schnelle regulative Phase der Erholungsfähigkeit an. Cole et al. (1999) untersuchten die HRR anhand statistischer Berechnungen von 2428 kardial Gesunden und beschrieben eine Erholungsfrequenz von weniger als 12 Schlägen pro Minute als pathologisch (Cole et al. 1999). Die HRR wird unabhängig von der Belastung, eventuellen Perfusionsstörungen oder Herzratenveränderungen während der Belastung als ein Prädiktor für eine erhöhte Gesamtmortalität angesehen (Vivekananthan et al. 2003). Alle Erkrankungen, welche das autonome Nervensystem, besonders den parasympathischen Anteil, beeinflussen, weisen vermutlich eine verminderte HRR auf. Bei Sportlern hingegen wurde eine erhöhte HRR festgestellt, was auf einen Trainingseffekt mit höherem Vagotonus zurückzuführen ist (Imai et al. 1994). Daher wird dieser Wert in der Sportphysiologie als Indikator für den Trainingszustand eines Probanden verwendet.

3.3 Die Messphasen

Die Spiroergometrie-Untersuchung bestand aus vier Phasen, die nacheinander auf dem Spiroergometer sitzend durchlaufen wurden.

3.3.1 Ruhephase

Zunächst gab es eine fünfminütige *Baseline*-Messung, bei der die Studienteilnehmer in Ruhe auf dem Ergometer saßen. Die gemessenen Parameter dienten als Ausgangswert für die Belastungsuntersuchung. Für die Auswertung wurde nur die erste bis einschließlich vierte Minute der Baseline-Messung verwendet, um eventuelle Störeinflüsse durch Aufregung, Erwartungshaltung oder notwendige Anweisungen durch den Untersucher zu vermeiden. Auf dem Messprotokoll (Anhang 9) wurden nach der vierten Messminute der Blutdruckwert, die momentane Herzfrequenz und der Wert auf der BORG-Skala notiert. Außerdem wurde an einem Ohrläppchen die kapilläre Ruhe-Laktat-Messung durchgeführt.

3.3.2 Unloaded Pedaling-Phase (Leertreten)

Nach der fünfminütigen Ausgangsmessung startete das Spiroergometrie-Programm automatisch das Ergometer für die zweite, lastfreie Messphase. Diese sogenannte *Unloaded Pedaling-Phase* (*UP-Phase*) simuliert eine Belastung ohne Widerstand auf dem Ergometer und dauerte drei Minuten. Die Probanden wurden aus leistungsphysiologischen und –ergonomischen Gründen instruiert beim Pedalieren

eine Umdrehungszahl zwischen 70 und 80 Umdrehungen/min zu erreichen, was am Ergometer ablesbar war (Kroidl et al. 2013b). Nach der zweiten Minute der *Unloaded pedaling*-Phase wurden wiederholt der Wert auf der BORG-Skala sowie der Blutdruck und die aktuelle Herzfrequenz notiert. Diese zweite Phase der spiroergometrischen Untersuchung diente vor allem als Referenzphase für die Kohlendioxidmessung. Die CO₂-Abgabe erreicht damit vor dem eigentlichen Messbeginn einen Ausgangswert, der robuster für ventilationsbedingte CO₂-Änderungen, wie beispielsweise durch psychische Aufregung mit Hyperventilation, ist (Kroidl et al. 2013a).

3.3.3 Belastungsphase

Als Belastungsprotokoll wurde ein rampenartiger Stufentest auf dem Fahrradergometer gewählt. Unser Protokoll sah eine stufenweise Steigerung der Belastung um 15 Watt pro Stufe vor. Da unsere Studie mit größtenteils untrainierten Probanden erfolgte, konnte durch das rampenartige Stufendesign die totale Belastungszeit begrenzt werden. Die Dauer der Spiroergometrie war probandenabhängig, je nach körperlicher Leistungsfähigkeit. Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich ermittelt, die Blutdruckmessung erfolgte innerhalb der letzten 30 Sekunden jedes 2-Minuten-Intervalls. Jeweils bei 45 Sekunden jeder Stufe wurde die BORG-Skala abgefragt. Die weiteren Parameter wurden kontinuierlich über die Spiroergometrie-Software aufgezeichnet. Während der gesamten Messung erhielt der Proband keine Rückinformation über aktuelle Messwerte oder die Dauer der Belastung. Jeder Proband wurde individuell motiviert. Bei klinischen Zeichen der Erschöpfung wurden die Probanden bis zur nächsten vollen oder halben Stufe motiviert, um die belastungsabhängige Auswertung der maximalen Parameter möglichst genau zu gestalten. Dann wurden die maximal erreichten Parameter prozentual aus der tatsächlich pedalieren Zeit auf der höchsten Belastungsstufe ermittelt. Zudem erfolgte die erneute kapilläre Laktatbestimmung zum Zeitpunkt des Belastungsabbruchs.

3.3.4 Nachbelastungsphase

Bei Belastungsabbruch begann die zehnminütige Nachbelastungsphase. Die Probanden wurden aufgefordert weitere drei Minuten ohne Belastung langsam bei 15 Watt zu pedalieren, um Kreislaufdysregulationen durch eine plötzliche Umverteilung des Blutvolumens zu minimieren. Die restlichen sieben Minuten

wurden auf dem Fahrradergometer sitzend in Ruhe verbracht. Es erfolgte die Bestimmung von Herzfrequenz, Blutdruck und BORG-Skala 1, 3, 5 und 10 Minuten nach Belastungsabbruch. Zudem wurde nach einer Minute erneut eine kapilläre Laktatmessung, wie bereits vorab beschrieben, am gleichen Ohrläppchen durchgeführt. Abschließend wurden alle Daten auf dem Messprotokoll vervollständigt.

3.4 Ausbelastungskriterien

Die Ausbelastung wurden entsprechend der aktuellen Empfehlung nach fünf Kriterien definiert (Midgley et al. 2007, Scharhag-Rosenberger und Schommer 2013) (Tab. 2). Wurden mindestens drei der fünf Kriterien erfüllt, galt der Proband als ausbelastet.

Tab. 2: Übersicht und Definition der fünf Ausbelastungskriterien

Kriterium	Definition
HF_{max}	208 - 0,7 x Alter (± 10 bpm)
RER_{max}	≥ 1,10
Laktat_{max}	≥ 8 mmol/l
Plateau der VO₂	VO ₂ -Anstieg < 150 ml/min
BORG-Skala	≥ 18

3.5 Abbruchkriterien

Die Studienteilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen oder widerrufen werden. Alle Teilnehmer wurden auf die Freiwilligkeit und Anonymität der Teilnahme hingewiesen. Zusätzlich wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass ein Studienabbruch keinerlei Nachteile in Bezug auf die weitere stationäre Behandlung im Hause haben würde.

3.6 Statistische Auswertung und Datenverarbeitung

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Statistikprogramms MedCalc (Version 14.8.1 für Windows) durchgeführt (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Die deskriptive Darstellung der Daten erfolgte unter Verwendung des arithmetischen Mittels (MW) und der Standardabweichung (SD).

Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Zur Detektion genereller Gruppenunterschiede führten wir eine multivariate Analyse (MANOVA) durch, wobei die Gruppe (Patienten bzw. Kontrollen) die unabhängige Variable bildete. Die abhängigen Variablen bildeten die untersuchten leistungsdiagnostischen Parameter Leistung, RER, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme. Ihr Einfluss soll mithilfe der MANOVA auf die unabhängige Variable „Gruppe“ untersucht werden. Somit soll die Wahrscheinlichkeit auf statistisch signifikante Ergebnisse im Vergleich zur Prüfung einzelner Variablen erhöht werden.

Aufgrund des positiven Gruppeneffekts der MANOVA konnten zur detaillierten Untersuchung der einzelnen Parameter univariate Tests (Tukey-Tests) zwischen den depressiven und gesunden Probanden durchgeführt werden. Der Mann-Whitney-U-Test diente in der Studie dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben in einem parameterfreien Prüfverfahren. Die Signifikanzprüfung erfolgte unter Anwendung des p-Wertes. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Studie auf $\leq 5\%$ ($p < 0,5$) festgelegt.

Zur Überprüfung der Stärke eines Zusammenhangs zwischen der klinischen Symptomatik (BDI) bzw. Erkrankungsdauer und einzelnen Parametern wurde der Pearsonsche Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizient angewendet. Die Ergebnisse wurden entweder graphisch oder tabellarisch dargestellt unter Angabe des Korrelationskoeffizienten (r). Aufgrund der Übereinstimmung von Alter und Geschlecht in beiden Gruppen wurden keine Kovariaten verwendet.

4 Ergebnisse

Die Multivarianzanalyse (MANOVA) ermöglichte die Untersuchung mehrerer leistungsdiagnostischer Parameter zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Voraussetzung dafür war neben der Normalverteilung und Unabhängigkeit der erhobenen Daten eine Homogenität der Varianz. Dafür ergab sich im Levene-Test ein p-Wert $> 0,05$, sodass die Varianzhomogenität der Gruppen angenommen wurde. Die Multivarianzanalyse zeigte statistisch signifikante Unterschiede für den Faktor Gruppe ($F(3,28) = 3,634$, $p = 0,025$) in Bezug auf die untersuchten leistungsdiagnostischen Parameter. Für die Herzfrequenz und Herzratenvariabilitäts-Indizes wurde eine MANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt. Dabei ergab sich für alle Indizes ein signifikanter Unterschied für den Faktor Gruppe ($F(4,29) = 4,611$, $p < 0,01$). Da jeweils ein positiver Gruppeneffekt vorlag, wurde zur Beschreibung einzelner Parameter der Tukey-Test als Posthoc-Verfahren hinzugezogen. Die Darstellung der Signifikanzen erfolgte nach folgendem Schema:

n. s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

* = signifikant ($p < 0,05$)

** = signifikant ($p < 0,01$)

Nachfolgend wurden die Ergebnisse in tabellarischer oder graphischer Form präsentiert. Die Daten werden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) mit Angabe des minimalen (Min.) und maximalen (Max.) Wertes ausgegeben. In den Graphiken mit geclusterten multiplen Variablen erfolgt die Darstellung der Datenpunkte als Box mit gekennzeichnetem Mittelwert (Querbalken) und Darstellung der Whisker als 95 %-Konfidenzintervall. Die Ergebnisse der Patienten wurden in blau und die der Kontrollprobanden in grün illustriert.

4.1 Vergleich der anthropometrischen Daten und Fragebögen

Bezüglich der anthropometrischen Daten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten depressiven Patienten und gesunden Kontrollen. Der IPAQ unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen ($p = 0,46$). Insgesamt rauchten 11 der 34 untersuchten Probanden (6 Patienten, 5 Kontrollen), wobei sich kein Unterschied zwischen den Gruppen fand ($p = 0,69$).

Das *Becks Depressions Inventar* (BDI) zeigte einen Wert von $21,4 \pm 8,1$ für die Patientengruppe. Für die Kontrollgruppe wurde ein Wert von $2,9 \pm 3,0$ Punkten erhoben, was einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen entspricht ($p < 0,001$). 16 der 17 Patienten wurden mit einem Medikament aus der Gruppe der Antidepressiva therapiert. Von den gesunden Kontrollen nahmen vier Frauen ein orales Antikontrazeptivum ein.

4.2 Vergleich der Ausbelastung

Um zu überprüfen, inwiefern sich die Probanden ausbelastet haben, wurden die fünf Ausbelastungskriterien zwischen den Gruppen verglichen. Da die maximalen Leistungsparameter stark von der individuellen Ausbelastung der Studienteilnehmer abhängen, galt als ausbelastet, wer drei der fünf Kriterien erfüllte. 14 von 17 depressiven Patienten und 16 der 17 Kontrollen erreichten diese Anforderungen eines Maximaltests. Beide Gruppen waren vergleichbar ausbelastet (Tab. 3).

Tab. 3: Darstellung der fünf Ausbelastungskriterien und Anzahl der ausbelasteten Patienten und Kontrollen. n. s. = nicht signifikant

Kriterium	Definition	Patienten (n = 17)	Kontrollen (n = 17)	Signifikanz
HF_{max}	208 - 0,7 x Alter (± 10 bpm)	13	15	n. s.
RER_{max}	> 1,10	16	15	n. s.
Laktat_{max}	> 8 mmol/l	12	15	n. s.
Plateau der VO₂	VO ₂ -Anstieg < 150 ml/min	8	10	n. s.
BORG-Skala	> 18	16	16	n. s.
Ausbelastung	3 von 5 Kriterien erfüllt	14	16	p = 0,30

4.3 Leistungsdiagnostische Parameter

4.3.1 Leistung

Die Leistung wurde an der 1. Ventilatorischen Schwelle und als maximale Leistung bestimmt (Abb. 8) An der 1. Ventilatorischen Schwelle fand sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,14$), während die maximale Leistungsfähigkeit bei der Patientengruppe signifikant geringer war ($p = 0,04$). Kein Unterschied zeigte sich im Vergleich der Maximalleistung pro kg Körpermasse zwischen beiden Gruppen ($p = 0,07$). Es fand sich eine signifikant geringere maximale Leistung pro kg fettfreier Körpermasse ($p < 0,01$) auf Seiten der depressiven Patienten (beides Abb. 9)

Zum Vergleich mit der gesunden Allgemeinbevölkerung wurde die erreichte maximale Leistung mit den Referenzwerten der SHIP-Studie verglichen und in Prozent der Soll-Leistung angegeben (Glaser et al. 2013). Die depressiven Patienten erreichten $99,9 \% \pm 14,7 \%$ und die Kontrollen $119,6 \% \pm 16,5 \%$ der berechneten Soll-Leistung. Dafür ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

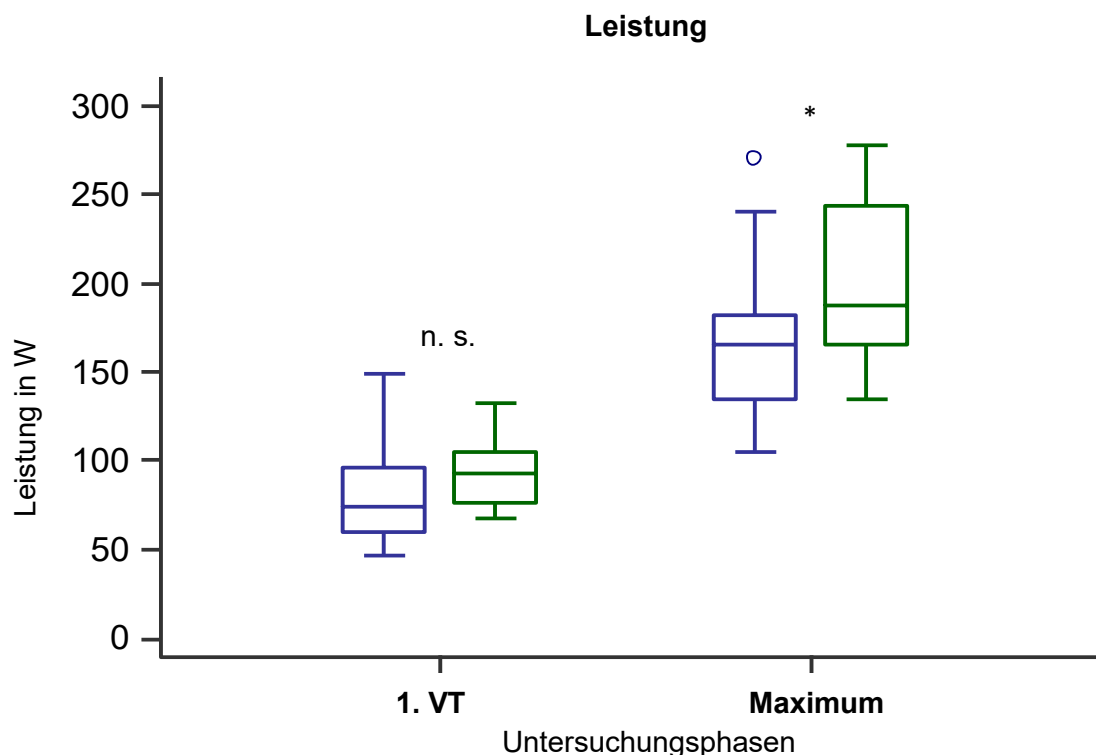


Abb. 8: Vergleich der Leistung in W an der 1. VT sowie am Maximum zwischen depressiven Patienten (blau) und gesunden Kontrollprobanden (grün). n. s. = nicht signifikant, * = $p < 0,05$

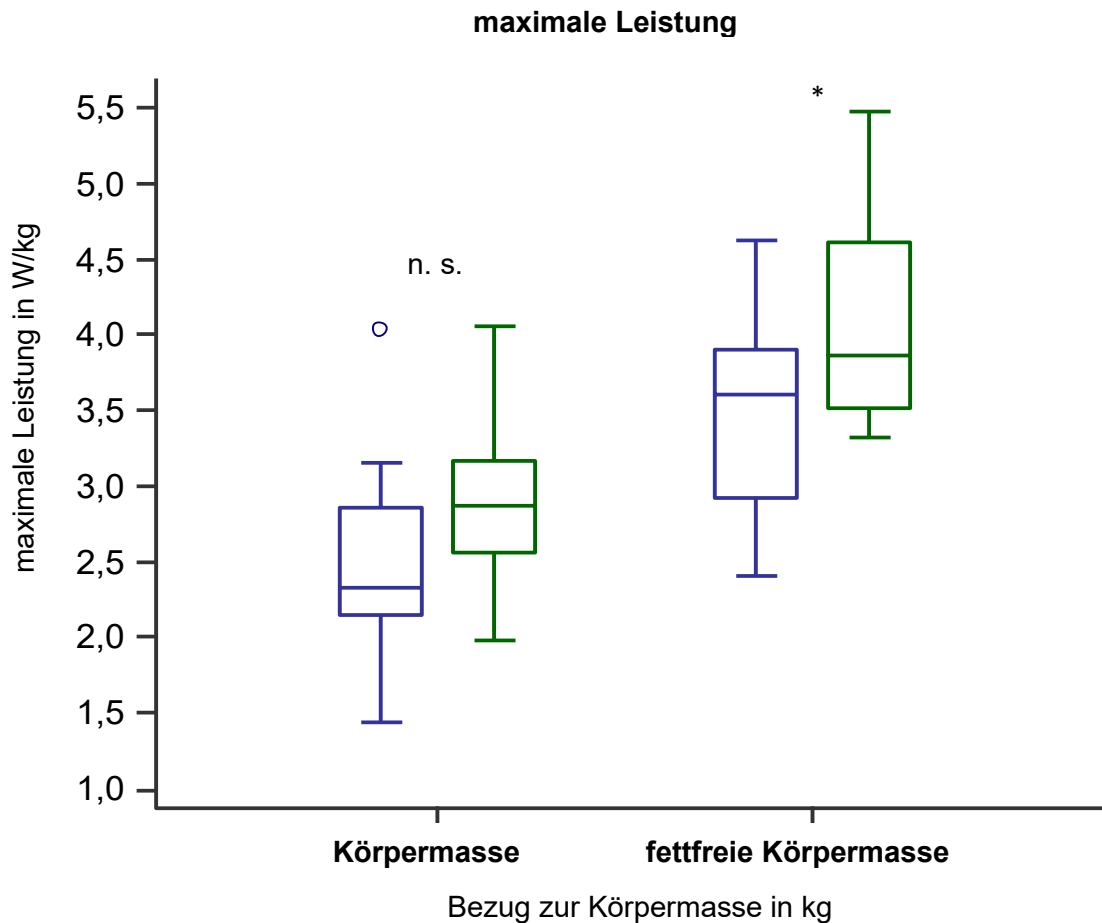


Abb. 9: Vergleich der maximalen Leistung in W in Bezug auf die Körpermasse in kg sowie die fettfreie Körpermasse in kg zwischen depressiven Patienten (blau) und gesunden Kontrollprobanden (grün). n. s. = nicht signifikant, * = $p < 0,05$

Zudem wurde eine Korrelationsanalyse zwischen BDI und maximaler Leistung sowie maximaler Leistung pro Kilogramm fettfreier Masse durchgeführt. Dabei fand sich zwischen BDI und P_{peak} kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,1$). Im Vergleich dazu ergab sich zwischen BDI und auf die fettfreie Körpermasse normierter Leistung ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,01$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,42$. Es zeigte sich ein negativer, mittlerer Zusammenhang (Abb. 10). Das bedeutet, dass bei steigendem BDI die maximale Leistungsfähigkeit genormt auf die fettfreie Körpermasse abnimmt.

Korrelation zwischen BDI und maximaler Leistung

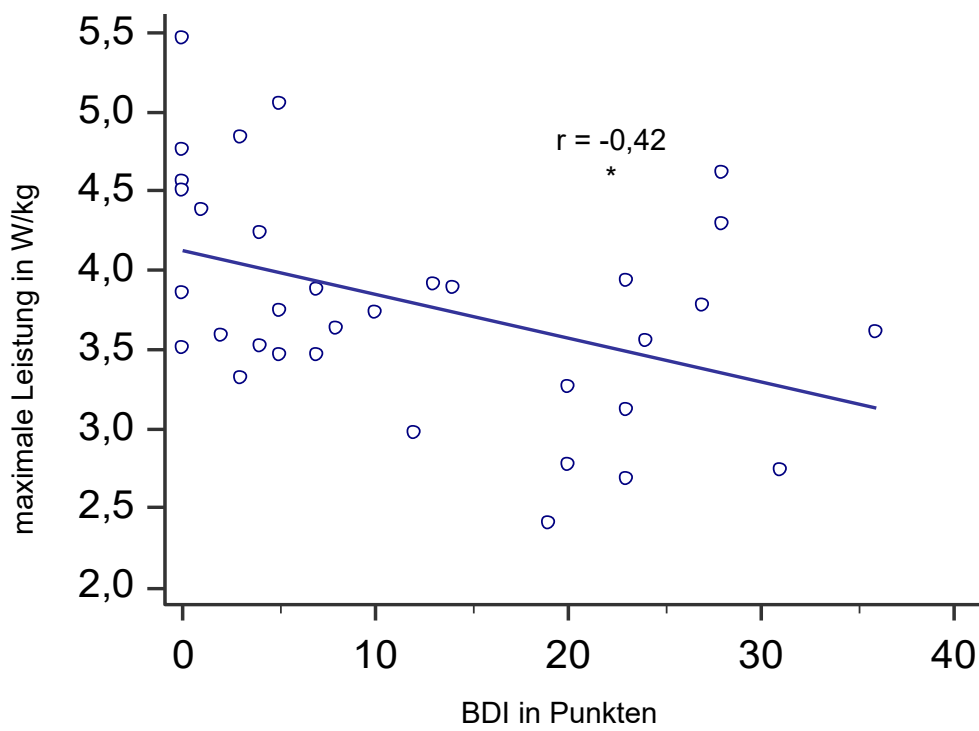


Abb. 10: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen BDI und maximaler Leistung in W/kg fettfreier Masse unter Angabe des Korrelationskoeffizienten (r). * = $p < 0,05$

4.3.2 Laktat

Die Laktatbestimmung erfolgte in Ruhe, am Belastungsmaximum sowie eine Minute nach Ende der Belastung. Bei keiner der drei Messungen fanden sich in der statistischen Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen (Abb. 11).

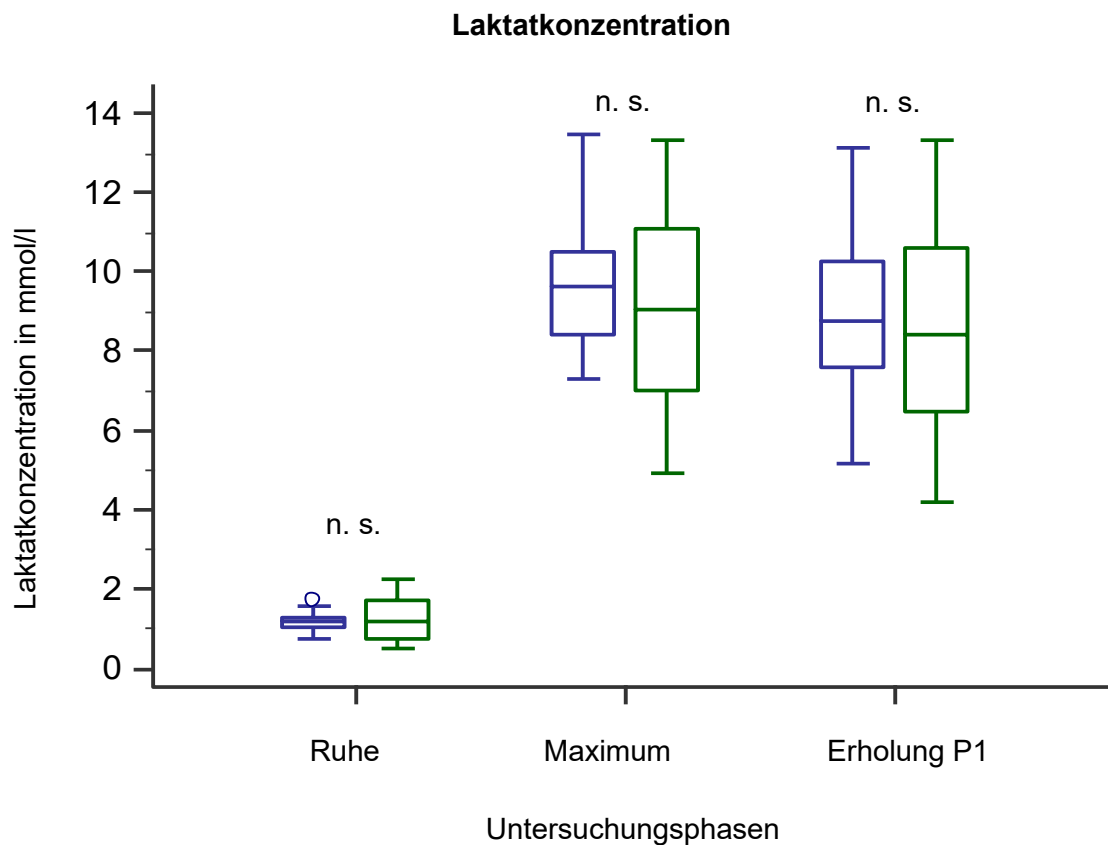


Abb. 11: Vergleich der Laktatwerte in mmol/l in Ruhe, beim Belastungsabbruch und eine Minute nach Belastungsende zwischen depressiven Patienten (blau) und gesunden Kontrollprobanden (grün). n. s. = nicht signifikant

4.3.3 Respiratorischer Quotient

Die respiratorische Austauschrate wurde ebenfalls an den fünf Messzeitpunkten untersucht und zwischen depressiven Patienten und Kontrollen verglichen. Dabei fanden sich in Ruhe, bei maximaler Ausbelastung und in der ersten Nachbelastungsminute keine Unterschiede zwischen den Gruppen. In der *Unloaded Pedaling*-Phase ($p = 0,02$) und an der 1. Ventilatorischen Schwelle ($p = 0,002$) war die *RER* bei den Patienten mit Depression signifikant höher im Vergleich zu der gesunden Kontrollkohorte (Abb. 12).

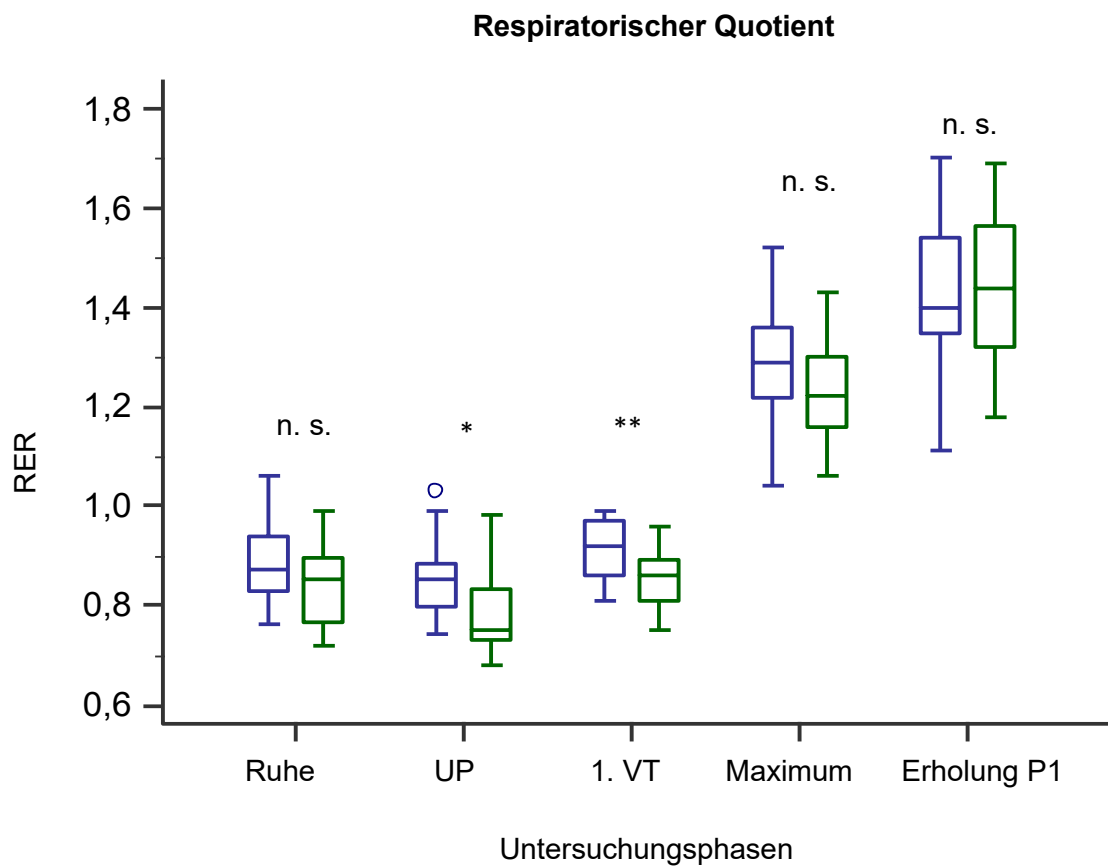


Abb.12: Vergleich der respiratorischen Austauschrate (*RER*) in Ruhe, der *UP*-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle (1. VT) sowie am Maximum und eine Minute nach Belastungsende zwischen Patienten (blau) und gesunden Kontrollprobanden (grün). n. s. = nicht signifikant, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

4.3.4 Herzfrequenz, Herzfrequenzreserve, Herzratenreserve

Die Herzfrequenz wurde über den gesamten Messzyklus registriert und untergliedert nach den einzelnen Untersuchungsphasen zwischen den Patienten und der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es fanden sich signifikante Unterschiede nur in der Ruhemessung ($p = 0,02$). Dagegen waren die Herzfrequenzen in der Unloaded Pedaling-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle, am Maximum der Belastung sowie eine Minute nach Belastungsende nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 13).

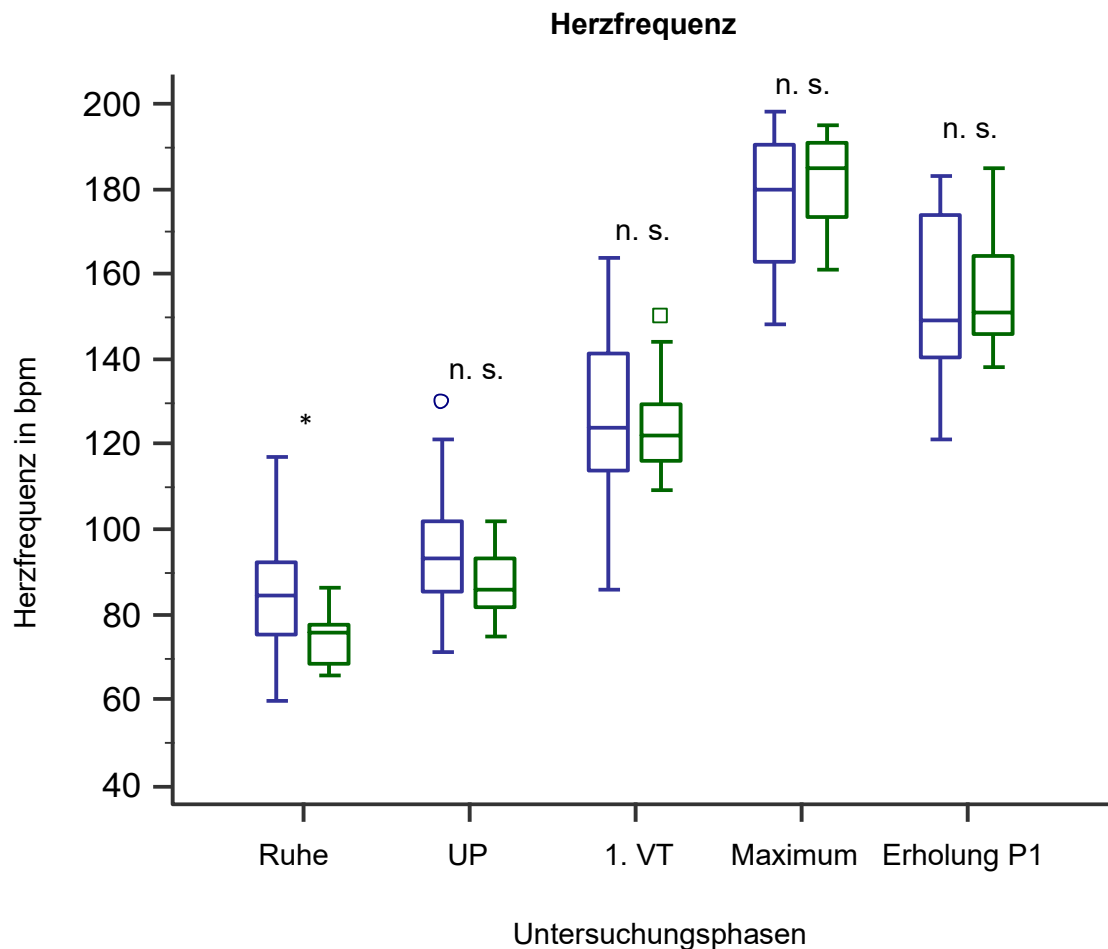


Abb. 13: Vergleich der Herzfrequenz in bpm an allen Messzeitpunkten zwischen depressiven Patienten (blau) und Kontrollen (grün). n. s.= nicht signifikant, * = $p < 0,05$

Die Herzfrequenzerholung wurde als Differenz zwischen der maximalen Herzfrequenz und der Herzfrequenz eine bzw. zehn Minuten nach Belastungsende bestimmt (Abb. 14). Für die schnelle Herzfrequenzerholung bis zur ersten Minute nach Belastungsende gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen depressiven Probanden und den Kontrollen ($p = 0,10$). Die langsame Erholungskomponente bis zehn Minuten nach Ende der Belastung war hingegen statistisch signifikant verschieden ($p = 0,02$).

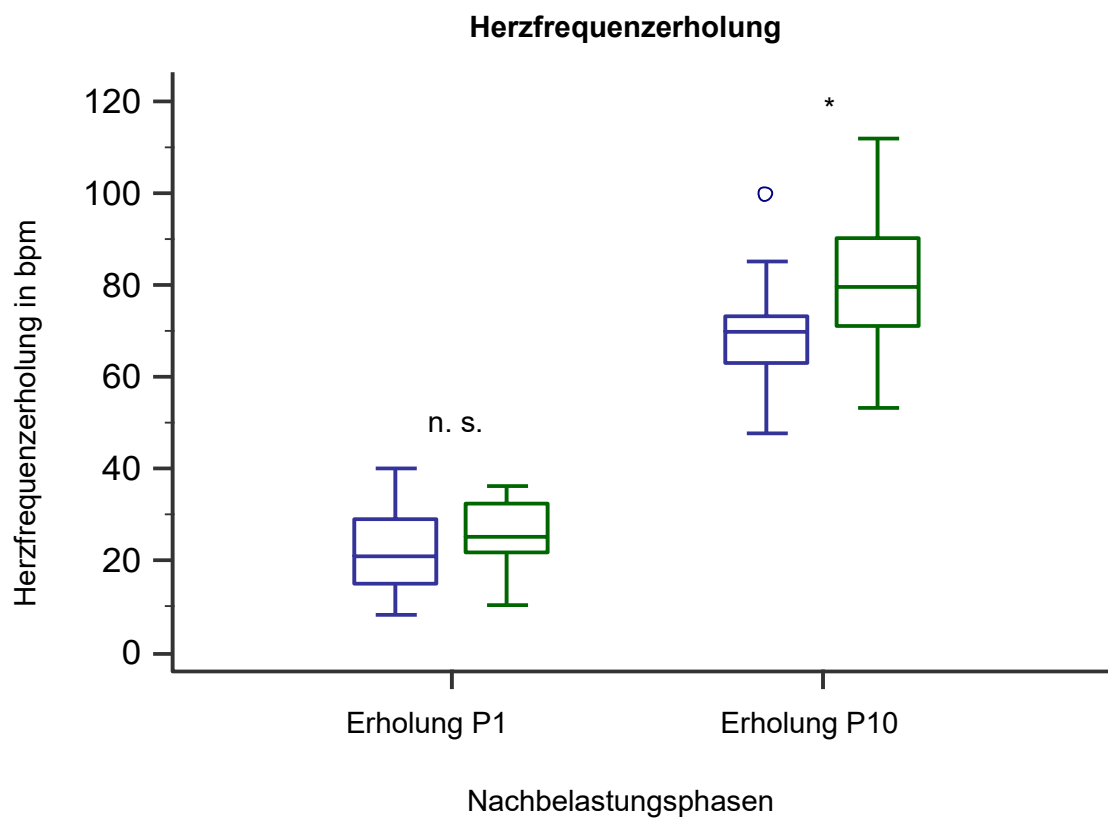


Abb. 14: Vergleich der Herzfrequenzerholung in bpm eine und zehn Minuten nach Belastungsende zwischen den depressiven Patienten (blau) und den gesunden Kontrollprobanden (grün). n. s.= nicht signifikant, * = $p < 0,05$

4.3.5 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde in Ruhe, in der *Unloaded Pedaling*-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle, am Maximum der Belastung und eine Minute nach Ende der Belastung notiert. Bis zur 1. Ventilatorischen Schwelle fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Atemfrequenz zwischen den depressiven Patienten und den Kontrollen. Am Maximum der Belastung konnte für die Patienten jedoch eine um ca. 7 Züge/min signifikant geringere Atemfrequenz festgestellt werden ($p = 0,03$). Bereits eine Minute nach Belastungsende war der Unterschied nicht mehr signifikant ($p = 0,09$). Die Ergebnisse werden graphisch dargestellt in Abb. 15.

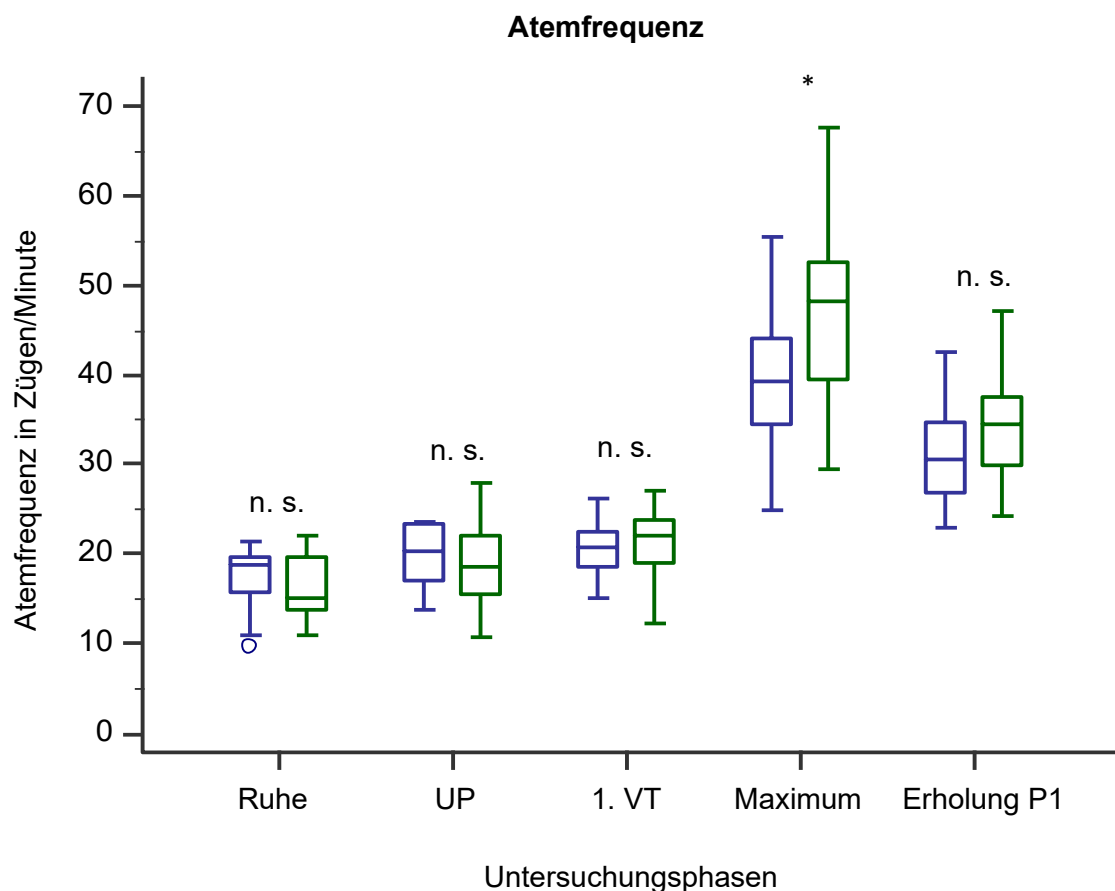


Abb. 15: Vergleich der Atemfrequenz in Zügen/Minute in Ruhe, der *UP*-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle (1. VT) sowie der maximalen AF und eine Minute nach Belastungsende zwischen Patienten (blau) und Kontrollen (grün)

4.3.6 Atemminutenvolumen

Das Atemminutenvolumen wurde während der gesamten Untersuchung zu fünf Zeitpunkten bestimmt. In Ruhe und während der *Unloaded Pedaling*-Phase unterschieden sich depressive Probanden und Kontrollen diesbezüglich nicht. An der 1. Ventilatorischen Schwelle zeigte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz, jedoch eine deutliche Tendenz ($p = 0,07$) für ein geringeres Atemminutenvolumen bei den depressiven Patienten. Am Maximum der Belastung ($p = 0,02$) sowie direkt nach Abbruch der Belastung in der ersten Nachbelastungsminute ($p = 0,03$) waren die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant (Abb. 16)

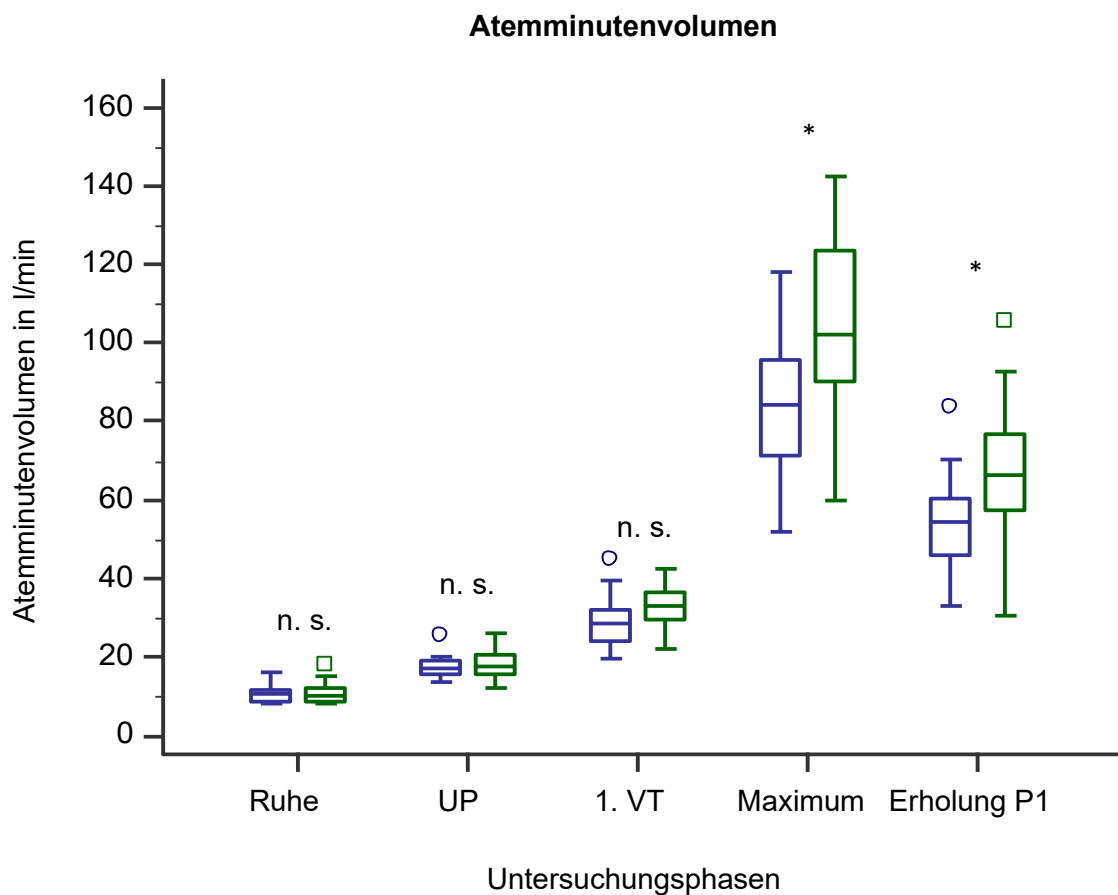


Abb. 16: Darstellung des Atemminutenvolumens in l/min an allen Messzeitpunkten zwischen depressiven Patienten (blau) und Kontrollen (grün). n. s. = nicht signifikant, * = $p < 0,05$

4.3.7 Sauerstoffaufnahme

Die Sauerstoffaufnahme wurde an fünf Zeitpunkten während des Belastungstests bestimmt und zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden verglichen (Abb. 17). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, jedoch eine tendenziell reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme bei den depressiven Probanden ($p = 0,06$).

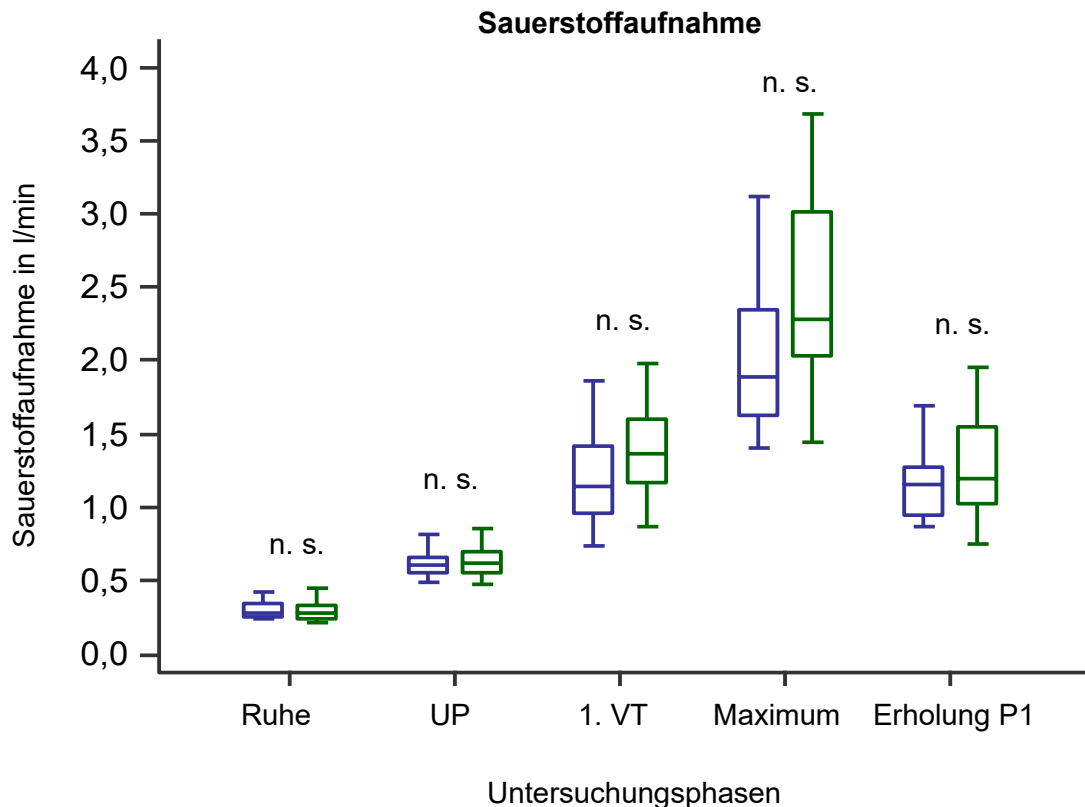


Abb. 17: Vergleich der Sauerstoffaufnahme (VO₂) in l/min zwischen Patienten (blau) und Kontrollen (grün). n. s. = nicht signifikant

Die maximale Sauerstoffaufnahme wurde mit den Soll-Referenzwerten der SHIP-Studie verglichen, wobei die untersuchten depressiven Patienten $98,8 \% \pm 14,4 \%$ und die gesunden Kontrollen $118,3 \% \pm 16,7 \%$ der zu erwarteten Sollwerte erreichten (Glaser et al. 2013). Diesbezüglich gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen ($p < 0,001$). Auf die Körpermasse bezogen ergab sich keine Signifikanz zwischen den Gruppen, jedoch eine signifikant geringere maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm fettfreier Körpermasse bei den depressiven Patienten (Tab. 4).

Tab.4: Absolute und relative maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂), sowie pro kg fettfreier Masse zwischen depressiven Patienten und Kontrollen

	Patienten (n = 17) MW ± SD	Kontrollen (n = 17) MW ± SD	Signifikanz
maximale VO₂ in l/min	2,07 ± 0,54	2,49 ± 0,68	p = 0,06
maximale Soll-VO₂ in %	98,8 ± 14,4	118,3 ± 16,7	p < 0,001
maximale VO₂/kg in ml/min/kg	29,9 ± 6,7	34,7 ± 7,5	p = 0,06
maximale VO₂/kg FFM in l/min/kg	0,04	0,05	p < 0,01

Eine anschließende Korrelationsanalyse sollte den Einfluss des Faktors BDI auf die VO₂max, wobei sich keine Korrelation fand (p= 0,11). Dagegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression gemessen als BDI und der auf die fettfreie Körpermasse normierten maximalen Sauerstoffaufnahme (p < 0,01). Der Korrelationskoeffizient (r) betrug -0,55 und zeigt einen negativen mittleren Zusammenhang (Abb. 18).

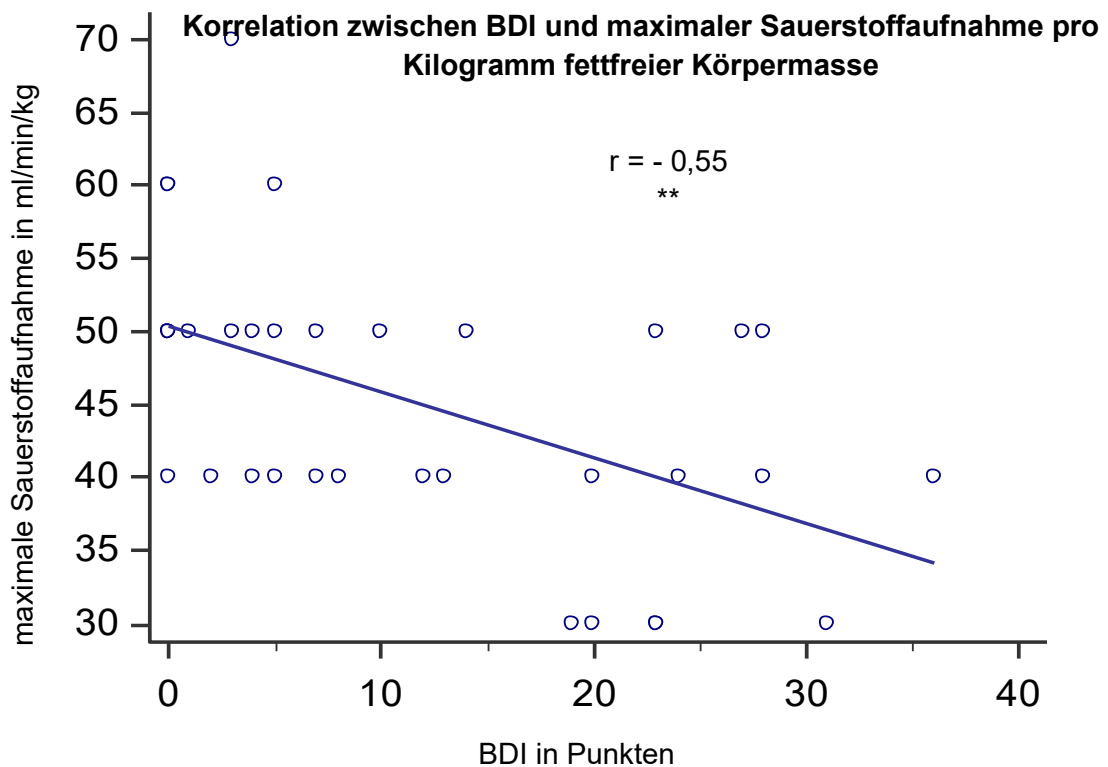


Abb. 18: Korrelation zwischen BDI und der auf die fettfreie Körpermasse bezogenen maximalen Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg unter Angabe des Korrelationskoeffizienten (r). ** = p < 0,01

4.3.8 Atemäquivalente

Die Atemäquivalente wurden für Sauerstoff und Kohlendioxid in Ruhe, in der *UP*-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle und als Peak-Wert bestimmt. Das Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO_2) wies dabei an keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollen auf (Abb. 19).

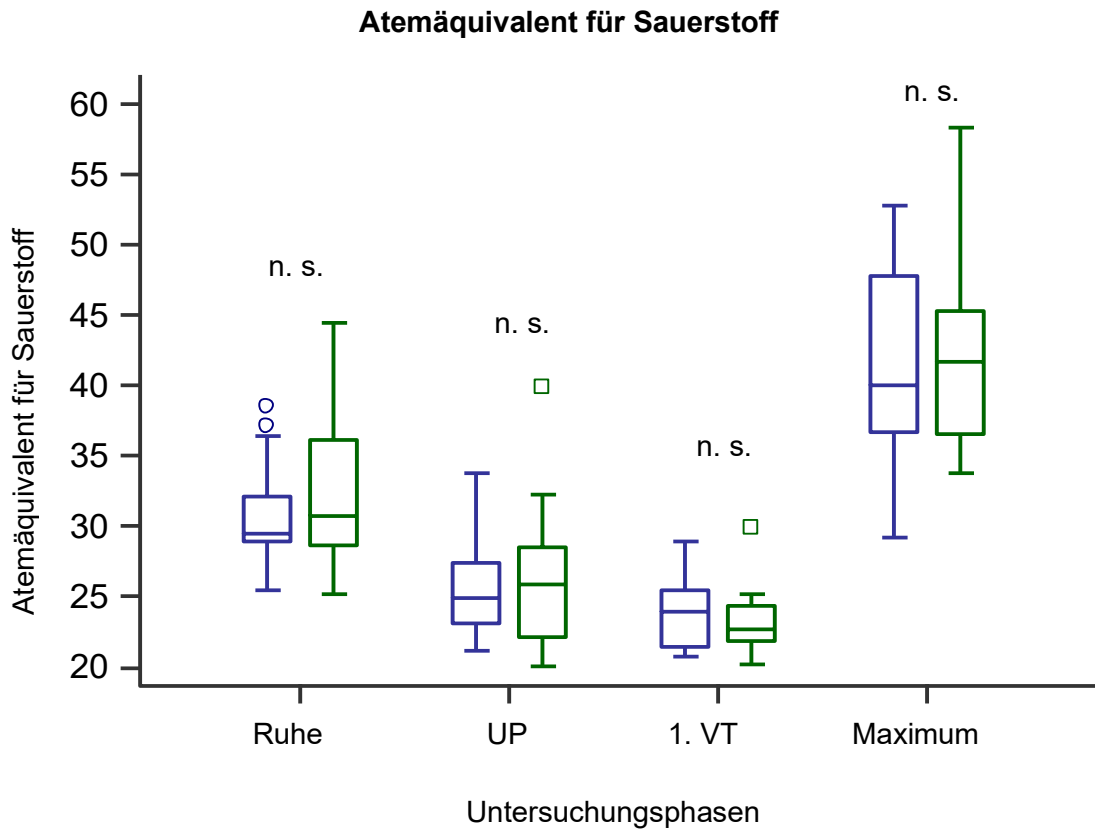


Abb. 19: Darstellung der Atemäquivalente für Sauerstoff in Ruhe (Base), der *UP*-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle und am Maximum (Peak) zwischen depressiven Patienten (blau) und Kontrollen (grün). n. s. = nicht signifikant

Für Kohlendioxid waren die Atemäquivalente (VE/VCO_2) in der Ruhe- und *Unloaded Pedaling*-Phase signifikant geringer bei den depressiven Patienten (jeweils $p = 0,001$). Im weiteren Verlauf der Belastung konnten keine Unterschiede zwischen depressiven Probanden und Kontrollen bezüglich der VE/VCO_2 festgestellt werden (Abb. 20).

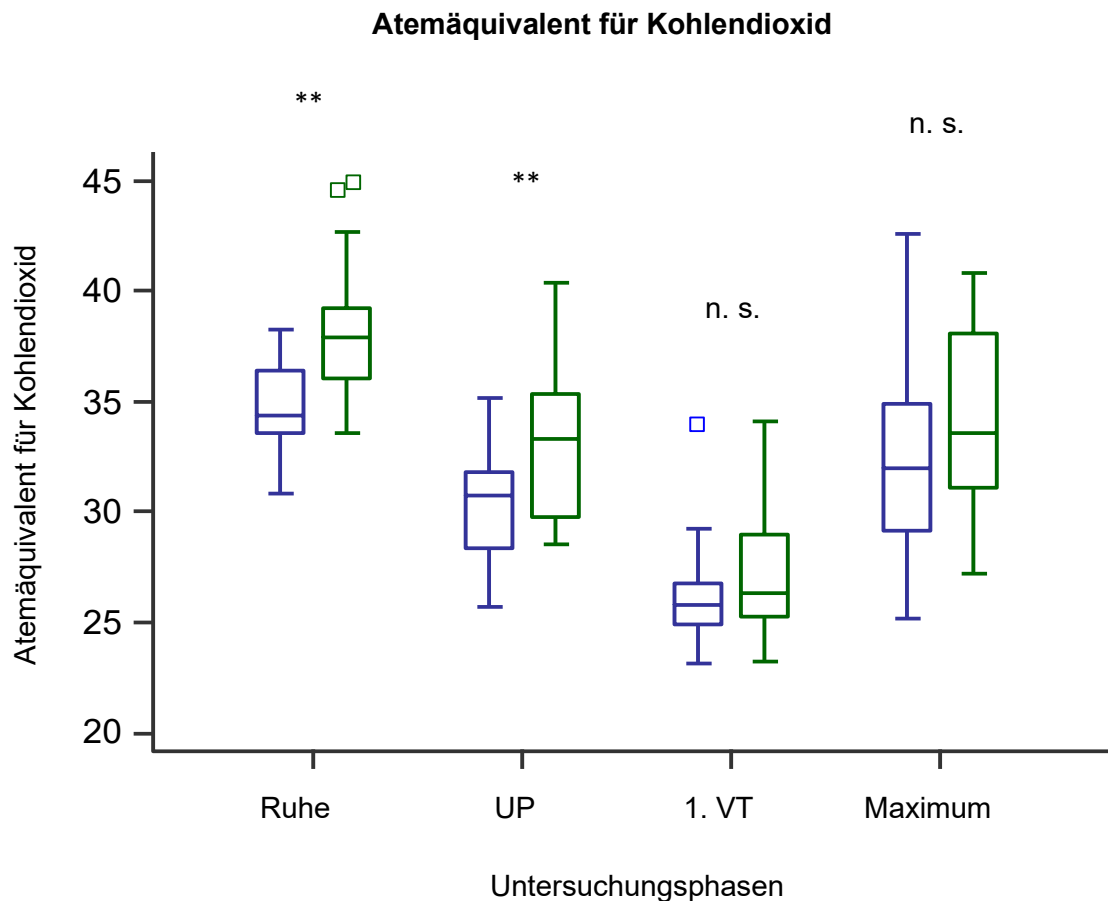


Abb. 20: Darstellung der Atemäquivalente für Kohlendioxid in Ruhe, der *UP*-Phase, an der 1. Ventilatorischen Schwelle und am Maximum zwischen Patienten (blau) und Kontrollen (grün). n. s. = nicht signifikant, ** = $p < 0,01$

4.4 Herzratenvariabilität

Die HRV-Indizes wurden während der Ruhe- und der Nachbelastungsphase bestimmt und zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe verglichen. Artefakte und ventrikuläre Extrasystolen wurden mithilfe eines Varianz-Algorithmus aus den Rohdaten gefiltert. Zur Ermittlung der Ruhewerte wurden die RR-Intervalle von der ersten bis vierten Minute der Ruhemessung in die Auswertung einbezogen. Zur Bestimmung der langsamen Erholungskomponente, welche ca. zwei bis vier Minuten nach Ende der körperlichen Belastung beginnt, wurde der durchschnittliche Wert der achten bis zehnten Minute der Nachbelastungsphase ausgewertet.

4.4.1 RMSSD

Die RMSSD wurde als HRV-Parameter der Kurzzeitvariabilität bestimmt. In Ruhe ergab sich nach statistischer Prüfung ein p-Wert $< 0,01$ und damit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen depressiven Probanden und gesunden Kontrollen. Zehn Minuten nach Belastungsende war dieser Unterschied ebenfalls signifikant ($p = 0,04$). Dargestellt ist dies in Abbildung 21.

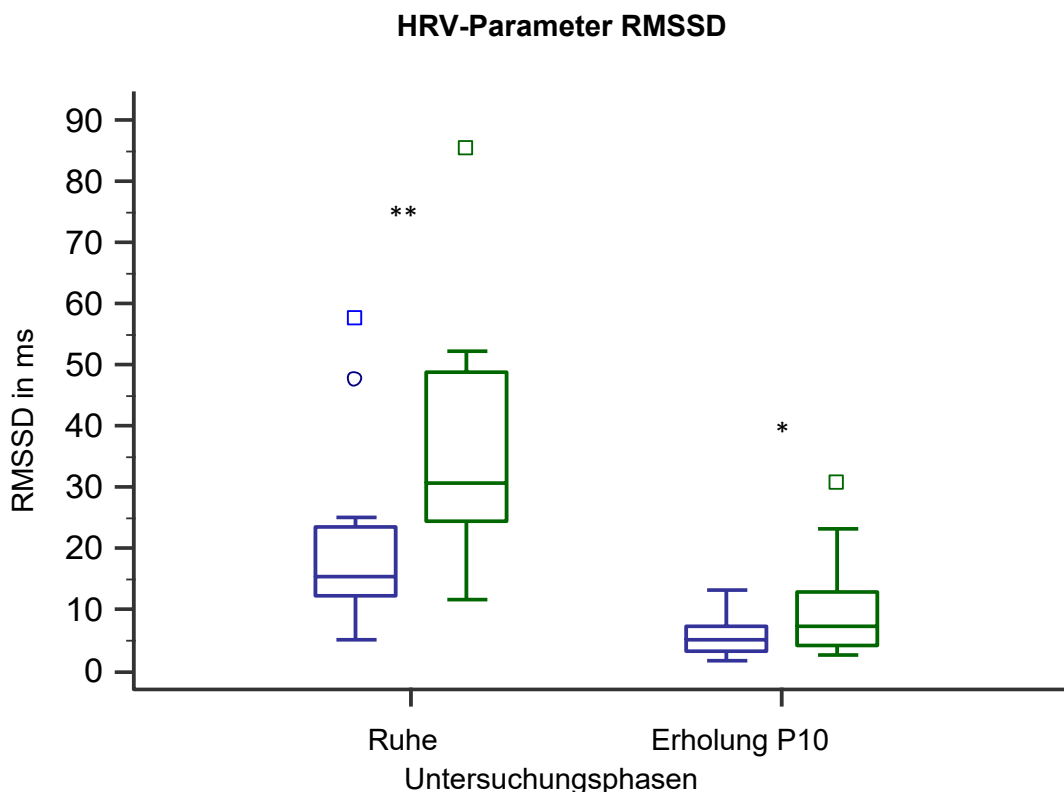


Abb. 21: Vergleich der RMSSD in ms in Ruhe und zehn Minuten nach Belastungsende zwischen Patienten (blau) und Kontrollen (grün). * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

4.4.2 SD1

Sowohl in Ruhe ($p < 0,01$) als auch in der Nachbelastungsphase (P 10) ($p = 0,04$) unterschied sich die SD1 zwischen den depressiven Probanden und Kontrollen signifikant voneinander. Die Werte waren in beiden Fällen bei den Patienten geringer (Abb. 22).

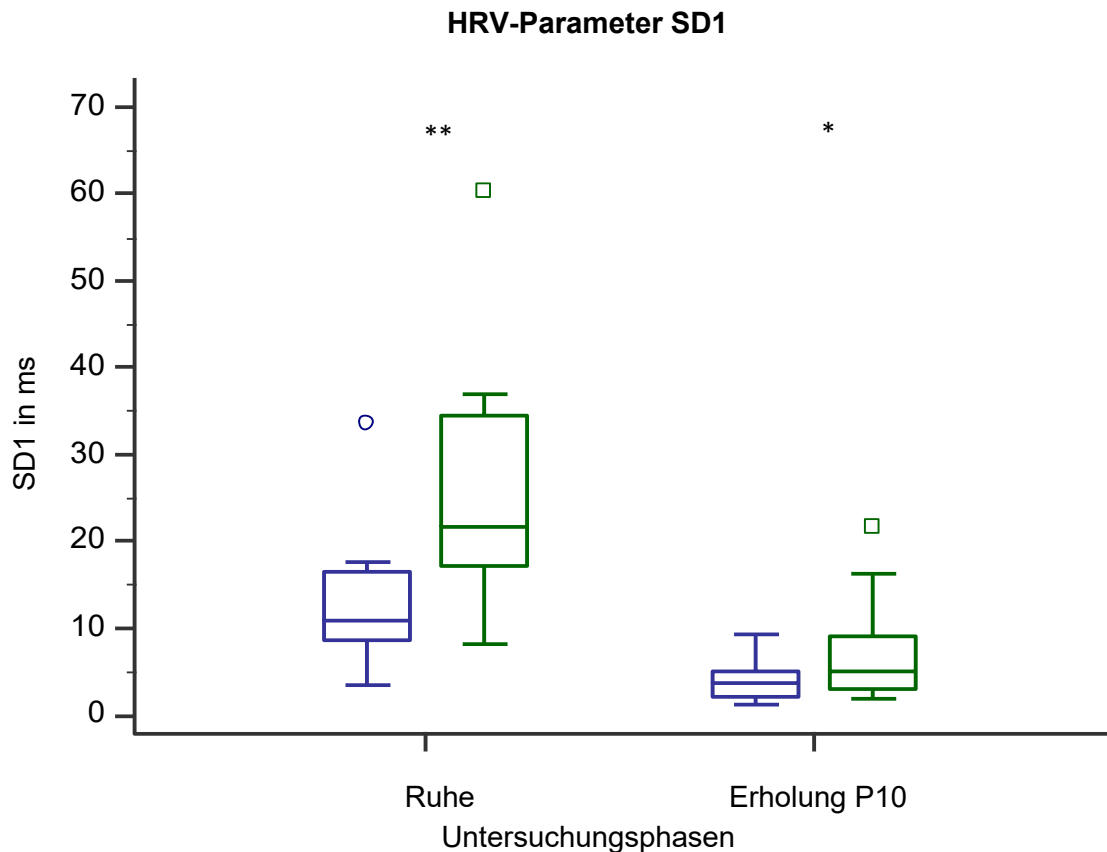


Abb. 22: Vergleich der SD1 in ms in Ruhe und zehn Minuten nach Belastungsabbruch zwischen Patienten (blau) und Kontrollen (grün). * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

4.4.3 SD1/RR_{mean}

Gemittelt auf die mittleren RR-Abstände (SD1/RR_{mean}) ergab sich in der Ruhemessung und in der Nachbelastungsphase eine signifikant geringere Variabilität für die Probanden mit einer Depression ($p = 0,01$ und $p = 0,02$). Die Ergebnisse wurden in Abbildung 23 dargestellt.

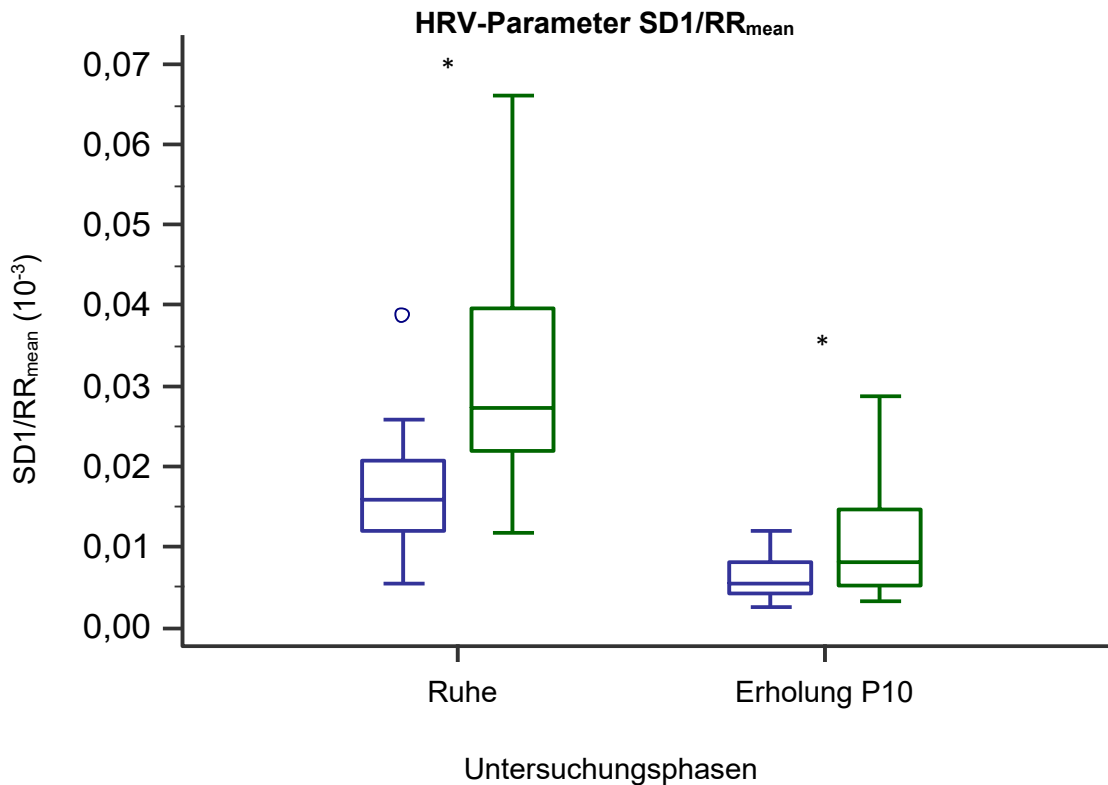


Abb. 23: Vergleich der $SD1/RR_{mean}$ in Ruhe und zehn Minuten nach Belastungsende zwischen Patienten (blau) und Kontrollen (grün). * = $p < 0,05$

In der Korrelationsanalyse zwischen Erkrankungsdauer und den untersuchten HRV-Indices RMSSD, SD1 und $SD1/RR$ in Ruhe zeigte sich kein statistischer Zusammenhang. Zehn Minuten nach Belastungsende waren die Werte für RMSSD, SD1 und $SD1/RR$ signifikant geringer, je länger die Erkrankungsdauer der untersuchten depressiven Probanden war (Tab. 5). Dabei zeigte sich jeweils ein mittlerer, negativer Zusammenhang.

Tab. 5: Darstellung der Korrelationsanalyse zwischen Erkrankungsdauer (in Monaten) und RMSSD, SD1 und $SD1/RR$ in Ruhe und zehn min nach Belastungsende. n. s. = nicht signifikant, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

Korrelation mit der Erkrankungsdauer	Ruhe	Erholung P10
RMSSD in ms	$r = -0,06$ (n. s.)	$r = -0,63$ (**)
SD1 in ms	$r = -0,05$ (n. s.)	$r = -0,63$ (**)
SD1/RR	$r = 0,05$ (n. s.)	$r = -0,59$ (*)

5 Diskussion

Als Hauptergebnis kann für die depressiven Patienten nach maximalem Belastungstest auf dem Fahrradspiroergometer eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Diese Unterschiede treten jedoch erst am Belastungsmaximum auf. Im Bereich der submaximalen Parameter, die Aussagen über die Ausdauerleistungsfähigkeit liefern, sind keine Unterschiede in der Leistungsfähigkeit zu erkennen. Dabei scheinen am ehesten Limitationen des kardiopulmonalen Systems in Frage zu kommen, denn weder ein gestörter Antrieb als psychische Ursache noch metabolische Faktoren erklären diese Ergebnisse. Gleichzeitig können depressive Patienten in ähnlichem Maß wie gesunde Kontrollen eine körperliche Ausbelastung erreichen.

Zusätzlich finden sich Unterschiede in der Herzratenvariabilität, die vor allem in Ruhe bei den Patienten deutlich verringert ist. Dabei scheint die Krankheitsschwere aber nur einen Einfluss auf die verminderte HRV im Rahmen der Erholung nach maximaler Belastung zu haben. Sie erholt sich bei depressiven Patienten langsamer auf Ausgangsniveau, was insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei depressiven Patienten bestätigt.

5.1 Vergleich der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die relative maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$ pro Kilogramm Körpermasse) als zentrales Maß der aeroben Leistungsfähigkeit ist bei den depressiven Patienten in unserer Studie im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe vermindert. Das verdeutlicht eine verringerte körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer Depression im Vergleich zu psychisch Gesunden. Die Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigen sich dabei erst am Belastungsmaximum und nicht schon im Bereich submaximaler Intensitäten. Im Gegensatz dazu wiesen die depressiven Patienten in der Studie von Voderholzer et al. (2011) auch im Bereich der 1. Ventilatorischen Schwelle eine deutlich reduzierte Leistung auf. Dieser Bereich des aerob-anaeroben Übergangs, an dem submaximale Parameter motivationsunabhängig erhoben werden können, wird auch als Ausdauerleistungsgrenze bezeichnet. Da depressive Patienten und Kontrollen in dieser Arbeit an der 1. Ventilatorischen Schwelle ähnliche Leistungen erbringen,

kann man schlussfolgern, dass sich die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit von depressiven Patienten nicht von Gesunden unterscheidet.

Hingegen ist die maximal erbrachte Leistung bei den depressiven Patienten mit 171 W um 33 W signifikant geringer als bei den Kontrollen. Sie brechen die Belastungsuntersuchung damit insgesamt früher ab. Betrachtet man die erbrachte Leistung pro kg fettfreier Körpermasse wird dieser Unterschied sogar hoch signifikant. Da sich die untersuchte Fall- und Kontrollgruppe nach BMI, Körperfett und fettfreier Masse nicht unterschieden, bedeutet das, dass die depressiven Patienten in unserer Studie durchschnittlich etwa 15 % weniger Leistung pro Kilogramm Muskelmasse erbrachten. Zudem zeigt sich eine Verminderung der maximalen Sauerstoffaufnahme, die als zentraler Kennwert der aeroben Ausdauerleistung gewertet wird. Die absolute VO_{2peak} und relative VO_{2peak} je Kilogramm Körpergewicht sind dabei tendenziell niedriger bei den depressiven Patienten. Signifikant wird dieser Unterschied allerdings erst beim Vergleich der VO_{2peak} je Kilogramm fettfreie Körpermasse. Als Ursachen für die signifikant geringere körperliche Leistungsfähigkeit der depressiven Patienten kommen in dieser Studie die folgenden Faktoren in Frage.

5.1.1 Fehlende Ausbelastung

Trotz einer verminderten maximalen Leistungsfähigkeit unterscheiden sich beide Gruppen nicht bezüglich der Ausbelastungskriterien. 14 von 17 Patienten und 16 von 17 Kontrollen erreichen drei von fünf Ausbelastungskriterien. In allen fünf Kriterien (maximale Herzfrequenz, maximale *RER*, maximales Laktat, Plateau der Sauerstoffaufnahme und BORG-Skala) finden sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Das lässt den Schluss zu, dass die Studienteilnehmer sehr gut motiviert waren und bis zur körperlichen Erschöpfung ausbelastet worden sind. Dies ist Grundlage für valide Schlussfolgerungen im Vergleich der Maximalwerte und deutet auf ein gut konzipiertes Belastungsprotokoll hin. Des Weiteren lässt sich festhalten, dass eine maximale Ausbelastung unabhängig von einer depressiven Symptomatik möglich ist. Wir konnten daher zeigen, dass die depressiven Hauptsymptome Antriebs- und Motivationslosigkeit, die stark von der individuellen Motivation der Probanden abhängig sind, keinen relevanten Einfluss auf das Erreichen der maximalen Ausbelastung haben.

Allerdings können wir nicht ausschließen, dass Patienten mit einer ausgeprägten Antriebsstörung gar nicht erst an der Studie teilgenommen haben.

Zum gleichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe von Boettger et al. (2009), die 22 Patienten mit einer Depression und 22 dazu parallelisierte gesunde Kontrollen bei einer Fahrradspiroergometrie verglichen. Die Autoren kamen ebenfalls zu dem Fazit, dass depressive Patienten eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit aufweisen und konnten keinen Unterschied im Erreichen der Ausbelastung zwischen den untersuchten Gruppen feststellen. Jedoch wurde hier ein klassischer Stufentest durchgeführt, der für die nachfolgende Bestimmung von Schwellen eher ungeeignet ist. Im Gegensatz zu den Patienten in dieser Studie erreichten die depressiven Probanden 8,5 Punkte mehr beim BDI sowie 5,3 Punkte mehr auf der *Hamilton Depression Scale* und befanden sich durchschnittlich 14 Wochen länger in der aktuellen depressiven Episode. Das Alter der Probanden und der BMI ist mit dem untersuchten Patientenkontext vergleichbar, jedoch weisen diese depressiven Patienten aus der Studie von Boettger et al. ca. 10 % mehr Körperfett auf. Es wurden zwar keine Aussagen zum Rauchverhalten getroffen, allerdings ist hervorzuheben, dass die Studienteilnehmer wie in dieser Untersuchung zusätzlich nach der körperlichen Aktivität parallelisiert wurden. Diese wurde ebenfalls mittels IPAQ gemessen und lag bei depressiven Patienten und Kontrollen mit etwa 1800 MET-min/Woche deutlich unter den Angaben der jetzigen Untersuchung.

Das Ergebnis einer verminderten maximalen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer Depression ist zudem mit den Erkenntnissen von Voderholzer et al. (2011) konform. Die dort untersuchten depressiven Patienten erzielten jedoch eine deutlich geringere Maximalleistung von 137 W, während die Kontrollen ähnlich zu denen in dieser Studie belastbar waren. Zudem erreichten die von Voderholzer et al. untersuchten Patienten im Vergleich seltener die Ausbelastungskriterien. Die Autoren schlussfolgern eine am ehesten motivationsbedingte Reduktion der Soll-Leistung sowie einen früheren Belastungsabbruch der depressiven Patienten vor Erreichen der Ausbelastung. Dies könnte allerdings am klassischen Design eines Stufentests mit längerer Gesamtbelastungsdauer und damit ggf. früherer Erschöpfung der depressiven Patienten ohne Erreichen der maximal möglichen Leistung liegen. Im Vergleich dazu konnten die Teilnehmer unserer Studie durch das rampenartige Stufendesign mit Leistungssteigerung nach jeder Minute relativ schnell bis zur maximal möglichen Leistungsfähigkeit ausbelastet werden. Bei

keinem der untersuchten Studienteilnehmer dauerte die Belastungsphase über 19 Minuten, was den gängigen Empfehlungen einer Belastungsphase unter 26 Minuten entspricht (Midgley et al. 2008). Mithilfe der Referenzformeln aus der SHIP-Studie zur Berechnung der Soll-Watt-Belastung wurden die Ergebnisse der Probanden mit Werten der gesunden Allgemeinbevölkerung verglichen (Kroidl et al. 2013a). Diesbezüglich erfüllen nur jeweils ein depressiver Patient und eine Kontrolle nicht die zu erwartete Leistung, die abhängig von Alter und Körpermasse berechnet wird. Daher kann die untersuchte Studienpopulation als repräsentativ und vergleichbar angesehen werden. Zudem entsprachen die depressiven Patienten mit durchschnittlich 99,9 % der erwarteten Soll-Leistung genau den Referenzwerten der gesunden Allgemeinbevölkerung. Die Kontrollen erreichten sogar 119,6 % des erwarteten Solls, womit sich die Untersuchungsgruppen signifikant im Erreichen der Soll-Leistung unterscheiden. Die Patienten mit einer Depression erreichten während dieser Studie wider Erwartung die gleiche maximale Leistung wie die gesunde Referenzpopulation. Die untersuchten gesunden Kontrollen waren sogar überdurchschnittlich belastbar. Obwohl bei der Rekrutierung nur gesunde Kontrollprobanden mit geringerer sportlicher Aktivität einbezogen wurden, kann an dieser Stelle ein Ansatz für die höhere Leistungsfähigkeit der Gesunden gefunden werden. Nichtsdestotrotz finden sich keine Hinweise auf eine geringere maximale Leistung der depressiven Patienten im Vergleich zur Bevölkerung.

5.1.2 Trainingszustand

Um auszuschließen, dass die Ergebnisse durch Unterschiede in der regelmäßigen sportlichen Aktivität der Probanden begründet sind, wurden die Gruppen nach ihrem gewohnten Bewegungsverhalten verglichen. Bei der Auswertung des dafür vorgesehenen IPAQ finden sich keine Unterschiede in der durchschnittlichen sportlichen Aktivität pro Woche zwischen Gesunden und depressiven Patienten. Es zeigt sich, dass zumindest auf Grundlage dieser Selbsteinschätzung kein relevanter Unterschied im Bewegungsverhalten besteht. Man kann also davon ausgehen, dass sich mögliche Unterschiede in der Ausdauerleistung nicht durch einen unterschiedlichen Trainingszustand der Studienteilnehmer erklären lassen, was für die nachfolgenden Betrachtungen elementar ist.

Kritisch muss man jedoch eine Selbsteinschätzung hinterfragen. Laut Gaede-Illig et al. (2014) findet sich nur ein schwacher Zusammenhang zwischen IPAQ und dem

aktiv gemessenen Energieverbrauch mittels Sportarmband. Eine große Studie von Hagströmer et al. (2006) zeigt hingegen eine gute Validität und Reliabilität des IPAQ als Selbsteinschätzungsinstrument, allerdings betrachtete diese Arbeit nur geistig gesunde Patienten (Hagströmer et al. 2006). In aktuellen Arbeiten von Vancampfort et al. (2016, 2017) wurden sowohl Patienten mit einer Psychose als auch mit einer bipolaren Depression bezüglich der Validität des IPAQ untersucht. Dabei konnte für diese Patientenklientel keine Empfehlung für die Verwendung des IPAQ gegeben werden. Für unipolar Depressive gibt es bisher keine validierten Daten, jedoch wurde der IPAQ vereinzelt in Studien für Patienten mit einer Depression verwendet (Wassink-Vossen et al. 2014). Laut Casten et al. (2000) weisen Selbsteinschätzungsfragebögen bei depressiven Patienten eine hohe Fehleranfälligkeit auf, da die Symptome die Selbstwahrnehmung der Betroffenen bezüglich der körperlichen Fähigkeiten zu beeinflussen scheinen. Der IPAQ sollte daher lediglich als Orientierung für die individuelle körperliche Aktivität dienen. In späteren Arbeiten sollte über eine Optimierung oder Erweiterung der Erfassung der sportlichen Aktivität nachgedacht werden.

5.1.3 Einfluss der krankheitsbezogenen Daten

Naturgemäß ist bezüglich dieser Daten kein Vergleich im eigentlichen Sinne zwischen den Gruppen möglich. In unsere Studie wurden sowohl leicht-, als auch mittel- und schwergradig Erkrankte eingeschlossen. Durchschnittlich liegt der BDI der untersuchten depressiven Patienten bei 21,4 Scorepunkten, wodurch vor allem leichte bis mittelgradige Depressionen repräsentiert werden. Im Vergleich dazu beziehen sich die meisten Studien ausschließlich auf schwer depressive Patienten (im engl. *Major depressive disorder, MDD*). Die Unterschiede im Schweregrad können Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Ebenso ist der Einfluss der Antidepressiva nicht eindeutig zu klären. 16 von 17 Patienten nahmen ein Medikament aus dieser Substanzgruppe ein. Um diesen Einfluss auszuschließen, müssten nachfolgende Studien an unmedizierten Patienten erfolgen.

Zur Einstufung, inwiefern der Schweregrad der Depression Einfluss auf die maximale Leistungsfähigkeit hat, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BDI und maximaler Leistung, jedoch ein signifikantes Ergebnis für die auf die FFM genormte maximale Leistung.

Es besteht ein mittlerer, negativer Zusammenhang zwischen beiden Faktoren, was bedeutet das mit steigendem Schweregrad der Depression die maximale Leistung pro Kilogramm fettfreier Masse geringer wird. Donath et al. (2010) fanden in ihrer Untersuchung an 15 depressiven Patientinnen keinen Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Krankheitsschwere. Die ähnlich angelegte Studie von Voderholzer et al. (2011) kam ebenfalls zu dem Schluss, dass sich kein Zusammenhang zwischen BDI und der maximalen Leistung findet. Hollenberg et al. (2003) konnten die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch bestätigen und sahen ebenfalls eine Korrelation zwischen physischer Leistungsfähigkeit und Intensität der Depression (Hollenberg et al. 2003). In Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme findet sich nur für die auf die fettfreie Masse normiert ein hochsignifikanter negativer, mittlerer Zusammenhang. Das heißt, dass auch die maximale Sauerstoffaufnahme pro kg fettfreier Masse umso geringer ist, je höher die Schwere der Depression ist.

Alle maximalen Ausbelastungskriterien sind von der Motivation abhängig. Eine gesteigerte Antriebslosigkeit könnte also die verringerten Werte mit steigender Depressivität erklären. Dem entgegen spricht allerdings, dass beide Gruppen ähnlich bis zur maximalen Leistungsfähigkeit ausbelastet waren. Des Weiteren finden sich die Unterschiede nicht in den Absolutwerten, sondern nur in Bezug auf die fettfreie Masse des Körpers, die vor allem aus Muskelmasse und Körperwasser besteht. Dieser Umstand überrascht, da beide Gruppen bezüglich BMI, fettfreier Masse und damit auch aktiver Muskelmasse keine signifikanten Unterschiede aufweisen. In Hinblick auf die untersuchten HRV-Parameter in Ruhe und zehn Minuten nach Belastung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und der HRV. Je länger die untersuchten Probanden bereits an einer Depression litten, desto langsamer erholte sich die HRV nach Belastung und desto geringere Werte fanden sich sowohl für die RMSSD, die SD1 sowie die SD1/RR. Bei der Ruhemessung hingegen scheint die Krankheitsdauer keinen Einfluss auf die verringerte HRV zu haben. Denkbar ist eine zunehmend langsamere Erholung von einer Stresssituation, die auch an der signifikant verminderten Herzfrequenzerholung zu erkennen ist. Nichtsdestotrotz bleibt die Studienlage diesbezüglich nicht einheitlich.

5.1.4 Kardiale Faktoren

Betrachtet man die Herzfrequenz, fällt auf, dass bereits der Ausgangspunkt zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen signifikant unterschiedlich ist. Die Ruhefrequenz liegt bei den depressiven Patienten durchschnittlich neun Schläge über der Kontrollgruppe. Es gibt bereits mehrere Studien, die die erhöhte Ruheherzfrequenz als zentrales Zeichen einer Depression bestätigen konnten (Moser et al. 1998, Wang et al. 2013, Bär et al. 2004, Voss et al. 2008, Schumann et al. 2017). Alternativ ist eine mögliche Herzfrequenzerhöhung durch Aufregung im Rahmen der Studiensituation zu erwägen. Salmon et al. (2001) zeigten, dass durch die Untersuchungssituation Ängste bei depressiven Patienten ausgelöst werden können (Salmon 2001), die durch Erhöhung des Sympathikotonus zu einer beschleunigten Herzfrequenz führen können. Gestützt wird diese Überlegung durch die Angleichung der Herzfrequenzen in der nachfolgenden *Unloaded Pedaling*-Phase, da diese im Sinne eines Warmtretens eine gewisse Gewöhnung an die Untersuchungssituation liefert und Veränderungen durch Aufregung oder Ähnliches minimiert. Eine andere Erklärung kann man im Nebenwirkungsprofil von Antidepressiva finden. Ein Großteil der untersuchten depressiven Probanden nahm beispielsweise trizyklische Antidepressiva wie Imipramin ein, welche zu einer Erhöhung der Ruheherzfrequenz durch Blockade zentraler Rezeptoren führen können (Marano et al. 2011).

Sowohl im Bereich der aeroben Ausdauerleistungsgrenze an der 1. Ventilatorischen Schwelle als auch am Belastungsmaximum ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz, obwohl die gesunden Probanden im Bereich der Ausbelastung tendenziell höhere Herzfrequenzen erreichen. Die Spannbreite der Herzfrequenz zwischen Minimum und Maximum ist bei den depressiven Patienten im Vergleich zu den Kontrollen reduziert. Ursächlich hierfür könnte eine allgemein schlechtere Anpassung an Umwelteinflüsse sein, die im Sinne der bekannten autonomen Dysregulation bei Patienten mit einer Depression erklärbar ist. Da die Herzfrequenz u. a. als Ausbelastungskriterium dient, könnte dies ein Grund für den insgesamt früheren Abbruch der Belastungsuntersuchung bei den Patienten sein. Betrachtet man jedoch die erreichte maximale Herzfrequenz mit der berechneten Soll-Herzfrequenz nach Tanaka fällt auf, dass nur vier depressive Patienten und zwei gesunde Kontrollen diesen Wert nicht erreichten. Man kann also festhalten, dass fast alle Probanden entsprechend ihrer Möglichkeiten kardial ausbelastet

wurden. Damit lässt sich schlussfolgern, dass sich in der Herzfrequenz keine Ursache für die unterschiedliche körperliche Leistungsfähigkeit der beiden Gruppen finden lässt. Aussagen über das Herzzeitvolumen oder zirkulatorische Einflüsse wurden in dieser Arbeit allerdings nicht betrachtet. Dies kann in einer weiterführenden Studie untersucht werden.

5.1.5 Metabolische Faktoren

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass die Laktatwerte sowohl in Ruhe als auch am Belastungsmaximum keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zeigen. Der Laktatruhwert entspricht mit 1,20 mmol/l bzw. 1,12 mmol/l den für in körperlicher Ruhe typischen Konzentrationen und lässt keine Rückschlüsse auf Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe zu. Zudem weisen die Laktatkonzentrationen am Maximum mit 9,09 mmol/l für die depressiven Patienten und 9,61 mmol/l für die Kontrollen auf eine hohe, motivationsabhängige Ausbelastung aller Probanden hin. Immerhin 70,6 % der depressiven Patienten und 88,2 % der gesunden Kontrollen erreichen die als Ausbelastungskriterium definierten 8 mmol/l. Es zeigt sich, dass die Patienten auf ähnlich hohe Laktatwerte wie gesunde Kontrollen ausbelastet werden können. Daher scheint der Unterschied in der körperlichen Leistungsfähigkeit nicht durch eine fulminantere Laktatazidose bei Patienten mit einer Depression erklärbar. Zu diesem Ergebnis kam auch die Arbeit um Boettger et al. (Boettger et al. 2009). Im Gegensatz dazu fand sich in der Studie von Voderholzer et al. (2011) ein schnellerer und steilerer Laktatanstieg bei den depressiven Patienten auf dem Fahrradergometer, wobei jedoch die Patienten in der genannten Studie auch nicht die Ausbelastung und insgesamt wesentlich geringere Werte für die maximale Leistung erreichten. Eine mögliche Ursache kann sein, dass die untersuchte Probandenklientel in der Studie von Voderholzer et al. im Schnitt elf Jahre älter ist und die maximal mögliche Leistungsfähigkeit im Alter bekanntermaßen abnimmt. Jedoch findet sich dieser Effekt nicht bei den Kontrollprobanden, die bei gleichem Altersunterschied aber auf ähnliche maximale Leistungswerte belastet werden konnten wie die untersuchten Kontrollen. Ein weiterer möglicher Grund für die divergierenden Ergebnisse könnte sein, dass die Patienten in dieser Arbeit einen um sechs Scorepunkte niedrigeren BDI haben. Einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der körperlichen Leistungsfähigkeit konnten sowohl

Hollenberg et al. (2003) als auch Galper et al. (2006) aufzeigen. Allerdings fand die zitierte Studie von Voderholzer et al. (2011) diese Korrelation nicht, sodass die Studienlage diesbezüglich nicht eindeutig ist. Somit ist es denkbar, dass vor allem bei Patienten mit schwergradiger Depression Motivationsprobleme und Antriebslosigkeit im Vordergrund stehen, was die Unterschiede in den Laktatwerten und das bessere Abschneiden der depressiven Patienten in unserer Studie erklären könnte (Voderholzer et al. 2011).

Zu bedenken ist, dass der Laktatdiagnostik lediglich eine untergeordnete Rolle als Kriterium für die Ausbelastung zugesprochen wurde. Aussagen über die Laktatentwicklung während der Belastungsuntersuchung können nicht getroffen werden, da durch das verwendete rampenartige Stufendesign keine exakte Zuordnung der Laktatwerte zu einem bestimmten Belastungsniveau möglich gewesen wäre. Daher können keine Rückschlüsse auf etwaige Unterschiede im Laktatverhalten aufgezeigt werden. Jedoch zeigt der primäre Endpunkt das Laktat am Maximum der Belastung, dass es in unserer Studie keinen Unterschied im Einfluss des Laktats auf die maximale Leistungsfähigkeit der depressiven Probanden gibt. Da so hohe Laktatwerte generell nur bei großer Motivation und nahe der maximal möglichen Leistungsfähigkeit erreicht werden können, bestätigt sich, dass es keine motivationsbedingten Ursachen für die geringere körperliche Leistungsfähigkeit der depressiven Patienten zu geben scheint. Zudem fällt an der graphischen Darstellung auf, dass vor allem in Ruhe und an der maximalen Belastung die Streubreite der einzelnen Laktatmesswerte bei den depressiven Probanden wesentlich größer ist. Dies wird sichtbar an der Breite des 95 % - Konfidenzintervalls und kann an einer größeren interindividuellen Streuung liegen. Die fehlende Signifikanz in dieser Studie könnte möglicherweise an der geringen Fallzahl und der mildereren Krankheitsschwere im Vergleich zu anderen Studien liegen. Um diese Einschränkung in weiteren Arbeiten zu umgehen, sollte daher versucht werden, eine höhere Fallzahl durch einen multizentrischen Versuchsaufbau zu erreichen.

Die respiratorische Austauschrate als Quotient aus Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme wird im Rahmen der metabolischen Faktoren diskutiert, obwohl sie von der Atemmechanik abhängt, da sie ein Maß für die metabolische Ausbelastung ist (Kroidl et al. 2013b). In Ruhe gibt es keinen Unterschied zwischen gesunden Probanden und Patienten. Die *RER* beträgt 0,84 bzw. 0,89 und liegt damit

laut Schmidt et al. (1990) etwa im Normbereich für die Durchschnittsernährung (Schmidt und Thews 1990). Bereits in der *Unloaded Pedaling*-Phase ist die *RER* der Patienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen. In diesem Abschnitt des Belastungsprotokolls erreicht sie physiologischerweise ihr Minimum. Bei den gesunden Kontrollen sinkt die *RER* im Vergleich zur Ruhephase deutlich um ca. 7,2 % auf 0,78. Bei den depressiven Patienten dagegen sinkt sie nur um ca. 4,5 %. Normalerweise werden durch das Leertreten in dieser Phase des Testprotokolls die CO₂-Speicher des Fettgewebes durch Umverteilung des Blutes entleert und CO₂ vermehrt abgeatmet, was zu einer Verringerung der *RER* führt (Kroidl et al. 2013b). Im Umkehrschluss scheint bei Patienten mit einer Depression dieser physiologische Vorgang gestört zu sein. Die Unterschiede sind an der 1. Ventilatorischen Schwelle hoch signifikant verschieden zwischen beiden Gruppen. Bei den depressiven Probanden liegt die respiratorische Austauschrate weiterhin deutlich höher, was die Überlegung einer veränderten CO₂-Elimination aus dem Fettgewebe stützt. Am Belastungsmaximum erreicht die *RER* in beiden Gruppen ihren Maximalwert, zeigt jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen depressiven Patienten (*RER* = 1,29) und gesunden Kontrollen (*RER* = 1,23). In diesem Belastungsbereich sind zudem Rückschlüsse auf Stoffwechselforgänge nicht mehr zulässig, da die *RER* hohen Schwankungen unterliegt und sowohl die erhöhte Durchsatzrate als auch das zusätzlich anfallende CO₂ aus der Bikarbonatpufferung die *RER* beeinflussen (Winkler 2009). Als Ausbelastungskriterium ist die *RER* jedoch ein anerkannter Parameter. Da sie in beiden Probandengruppen weit über 1,1 steigt, spricht dies für eine sehr gute Mitarbeit bis weit in den anaeroben Bereich der Energiebereitstellung. Man kann abschließend schlussfolgern, dass sowohl Patienten als auch Kontrollen metabolisch ausbelastet worden sind und dies daher keinen Unterschied in der maximalen Leistungsfähigkeit begründen kann.

5.1.6 Pulmonale Faktoren

Neben der *RER* gibt es weitere pulmonale Faktoren, die eine verminderte Leistungsfähigkeit auf Seiten der depressiven Patienten erklären könnten. Die Absolutwerte der Sauerstoffaufnahme zeigen sich in den Messphasen ähnlich zwischen den depressiven Untersuchungsteilnehmern und den gesunden Kontrollen. Im Bereich der maximalen Sauerstoffaufnahme (*VO₂peak*) findet sich jedoch die deutliche Tendenz ($p = 0,06$), dass die depressiven Patienten weniger

Sauerstoff pro Minute ventilieren (2,07 l/min vs. 2,49 l/min). Nach Normierung der maximalen Sauerstoffaufnahme auf die fettfreie Körpermasse ist dieser Effekt hoch signifikant ($p = 0,001$). Das heißt, die am Stoffwechsel beteiligten Zellen können bei den depressiven Patienten in dieser Studie signifikant weniger Sauerstoff aufnehmen und zur aeroben Energiegewinnung nutzen. Kritisch zu bewerten ist allerdings, dass diese Werte bis auf zwei Kommastellen gerundet wurden. In Kombination mit der geringen Fallzahl können durch dieses Rundungsphänomen ungenaue Ergebnisse entstehen.

Um die ermittelten Werte mit anderen Studien vergleichen zu können, wurde zusätzlich die maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht bestimmt, da diese in den meisten Arbeiten verwendet wird. Dieser Wert ist von der Aussagekraft jedoch der Sauerstoffaufnahme/kg fettfreier Masse unterlegen, da die Fettmasse keinen relevanten Anteil am Stoffwechsel und der aeroben Energiegewinnung liefert. Da die Patienten- und die Kontrollgruppe nach Körpermasse, BMI und FFM jedoch nahezu identisch sind, ist ein Vergleich auch in dieser Arbeit möglich. Für die depressiven Probanden zeigt sich eine maximale Sauerstoffaufnahme von durchschnittlich 29,9 ml/min/kg Körpermasse. Die gesunden Kontrollprobanden ventilieren pro Kilogramm Körpermasse 34,7 ml Sauerstoff pro Minute, wobei sich keine Signifikanz zwischen beiden Gruppen findet. Allerdings ist auch hier die eindeutige Tendenz einer verminderten Sauerstoffaufnahme bei depressiven Patienten zu erkennen. Das bedeutet, dass bei ihnen das Maximum der verstoffwechselten Sauerstoffmenge zur Energiegewinnung unter Einbeziehung aller Sauerstoff austauschenden, transportierenden und utilisierenden Systeme vermindert sein könnte. Im Vergleich dazu fanden Boettger et al. (2009) eine signifikant reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht, wobei die Kontrollen in der Untersuchung im Vergleich deutlich höhere Werte erzielten. Gleichwohl hängt die Ausdauerleistung nicht allein von der VO_{2max} ab, sondern wird u. a. auch von der Energiebereitstellung bei submaximalen Belastungsintensitäten und der Bewegungsökonomie beeinflusst (Scharhag-Rosenberger 2010). Im submaximalen Bereich konnten keine Unterschiede in den ventilatorischen Parametern inklusive der VO_2 bei den untersuchten Gruppen gefunden werden.

Mithilfe der Referenzformeln aus der SHIP-Studie zur Berechnung der maximalen Soll-Sauerstoffaufnahme unter Berücksichtigung von Alter, Körpergröße und

-masse wurden die Ergebnisse der Probanden mit Werten der gesunden Allgemeinbevölkerung verglichen (Kroidl et al. 2015b). Dabei findet sich erstaunlicherweise auf Seite der depressiven Patienten eine maximale Sauerstoffaufnahme, die mit 98,8 % nahezu dem erwarteten Wert für gesunde Probanden entspricht. Die Kontrollen erreichen sogar 118,3 % der berechneten Soll-Sauerstoffaufnahme. Erneut muss somit kritisch hinterfragt werden, ob die Kontrollprobanden trotz gleicher anthropometrischer Daten sowie gleichem IPAQ in dieser Studie überdurchschnittlich trainiert waren und somit zu den gefundenen Unterschieden in der körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Außerdem waren die 333 gesunden Probanden der SHIP-Studie im Durchschnitt 9 cm kleiner und hatten einen um 1,8 Punkte höheren BMI, was ebenfalls einen Einfluss auf die Berechnung der maximalen Sauerstoffaufnahme hat. Ein Vergleich mit anderen Referenzwerten, wie beispielsweise nach Jones et al. (1985), könnte helfen die Daten kritisch einzuordnen (Jones et al. 1985). Zur Einschätzung der gewonnenen Ergebnisse für die Absolutwerte der maximalen Sauerstoffaufnahme, die mit dem maximalen Herzminutenvolumen korreliert, konnten keine weiteren geeigneten Studien mit depressiven Patienten gefunden werden.

Neben dem Herzminutenvolumen ist die Sauerstoffaufnahme unter anderem von der in dieser Studie untersuchten Atemfrequenz und dem Atemminutenvolumen abhängig. Betrachtet man das Atemminutenvolumen (AMV) zwischen den Patienten mit einer Depression und den Kontrollen, so fällt auf, dass auch dieses erst im Bereich der maximalen Belastung signifikant verschieden ist. Die depressiven Probanden ventilierten fast 20 l weniger pro Minute (85,1 l/min vs. 104,5 l/min). Während in der Ruhe- und *Unloaded-Pedaling*-Phase kein Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar ist, findet sich bereits im Bereich der aeroben Ausdauerleistungsgrenze (1. VT) ein tendenziell geringeres AMV bei den depressiven Patienten. Das heißt, es wird weniger ventiliert und dadurch weniger Sauerstoff aufgenommen. Das Atemminutenvolumen fällt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit steigender Belastung immer weiter ab. Im Bereich der Maximalbelastung finden sich sowohl für die Atemfrequenz als auch für das Atemminutenvolumen und die Sauerstoffaufnahme signifikant geringere Werte bei den depressiven Patienten. Ursächlich für das geringere Atemminutenvolumen in dieser Arbeit kann zudem die Atemfrequenz sein, die bei den Patienten im Bereich des Belastungsmaximums ebenfalls signifikant reduziert ist (39,6/min vs. 46,4/min).

Mögliche Begründungen für die geringere Atemfrequenz können in der medikamentösen Therapie oder einer vegetativen Dämpfung liegen. In zahlreichen vorangegangenen Studien zeigte sich bei den depressiven Patienten ein reduzierter Vagotonus (Schumann et al. 2017, Berger et al. 2012, Voss et al. 2008). Ein Überwiegen der sympathischen Komponente führt neben einer Bronchokonstriktion jedoch auch zu einer Erhöhung der Atemfrequenz im Sinne einer Stressreaktion. Die Atemfrequenz würde bei den untersuchten depressiven Patienten also nicht adäquat reagieren. Wahrscheinlicher scheint daher die Überlegung einer Limitation der Atemfrequenz im Sinne einer körperlichen Erschöpfung.

Das Atemäquivalent für Sauerstoff zeigt keinen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen, was gegen eine Ventilationsstörung bei den depressiven Patienten spricht. Jedoch ist die maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm fettfreier Masse bei den Probanden mit einer Depression signifikant verringert. Dies deutet auf eine verminderte Aufnahme des angebotenen Sauerstoffs zur aeroben Energiegewinnung in den Muskelzellen am Belastungsmaximum im Sinne einer Störung der Sauerstoffverteilung bzw. -verwertung hin. Ob bei depressiven Patienten beispielsweise die anaerobe Glykolyse früher überwiegt, ließe sich, wie u. a. in der Untersuchung von Voderholzer et al. (2011) beschrieben, an einem früheren Laktatanstieg zeigen. Da in dieser Studie jedoch keine Laktatdiagnostik während der Belastung erfolgte, können dazu keine Schlüsse gezogen werden.

Zudem fällt auf, dass die depressiven Probanden entgegen der Erwartung in Ruhe sowie beim Leertreten signifikant geringere Werte des Atemäquivalents für Kohlendioxid aufweisen. Dies kann eine verminderte CO₂-Produktion sowie eine Störung von CO₂-Transport oder -Abatmung zur Ursache haben. Während der Belastungsphase kann keine verminderte CO₂-Abgabe pro ventilierter Atemmenge gefunden werden. Die verminderten Werte des CO₂-Atemäquivalents sprechen für eine bessere Atemeffizienz der depressiven Patienten in Ruhe bzw. ohne Belastung. Da sich für die Kapazität der Sauerstoffaufnahme zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollen findet, lässt sich vermuten, dass keine anatomischen Unterschiede im Gasaustausch oder -transport zugrunde liegen. Da sowohl die gesamte als auch fettfreie Körpermasse zwischen beiden Gruppen vergleichbar sind, ist ein verminderter CO₂-Speicher des Fettgewebes unwahrscheinlich. Jedoch ist es möglich, dass dieser bei Patienten mit einer Depression langsamer entleert wird und somit geringere CO₂-Mengen in der

UP-Phase anfallen. Auch eine Hypoventilation, z. B. bei muskulären, skelettalen oder zentralen Störungen, erscheint unwahrscheinlich, da sowohl die Atemfrequenzen als auch die Sauerstoffaufnahme in Ruhe keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufweisen. Donath et al. (2010) konnten im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie erhöhte VE/VCO_2 -Slopes bei depressiven Patienten auf dem Ergometer finden und schlussfolgerten, dass Patienten mit einer Depression signifikant mehr atmen müssen, um das anfallende CO_2 abzuatmen (Donath et al. 2010b). Die Autoren dieser kleinen Studie mit ausschließlich weiblichen Probanden vermuten eine veränderte Totraumventilation bzw. ineffizientere Atmung, die insgesamt zu einer geringeren Ausdauerleistungsfähigkeit depressiver Patienten führt. Hier könnte eine Blutgasanalyse während der Untersuchung mit Bestimmung der Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid wertvolle Informationen liefern.

Festzuhalten ist, dass die untersuchten Patienten unter Belastung mehr atmen müssen, um die gleiche Menge an Sauerstoff aufzunehmen (VE/VO_2) bzw. an anfallendem CO_2 (VE/VCO_2) abzugeben. Dies ist eine mögliche Limitation für die geringere Ausdauerleistungsfähigkeit der depressiven Patienten. Im Gegensatz zu Donath et al. (2010) postulieren Hollmann et al. (2009), dass die Sauerstoffaufnahme zwischen depressiven Patienten und Kontrollen gleich sei. Jedoch könne der Stoffwechsel der Patienten den Sauerstoff weniger effizient zur Energiegewinnung verwerten, was an Verlusten durch die kardiopulmonale Zirkulation oder einem insgesamt weniger effizienten Metabolismus liegen könnte (Hollmann und Strüder 2009). Dieses Ergebnis scheint sich mit den Daten dieser Studie und neuerlichen Ergebnisse von Karabatsiakis et al. (2014) zu decken, die eine mitochondriale Dysfunktion bei Patienten mit einer Depression beschreiben. Bei der Untersuchung mononukleärer Zellen im peripheren Blut konnte bei depressiven Patienten eine gestörte Energiegewinnung auf mitochondrialer Ebene mit verminderter ATP-Verfügbarkeit gefunden werden. Dies wird als möglicher organischer Biomarker für die Pathophysiologie einer Depression gesehen (Karabatsiakis et al. 2014). Schon Gardner et al. fanden 2003 bei depressiven Patienten eine Myopathie mit reduzierten ATP-Produktionsraten in einer Muskelbiopsie (Gardner et al. 2003). Dieser Umstand wird auch bei herzkranken Patienten seit geraumer Zeit diskutiert, z. B. fanden Yamabe et al. (1994) in Muskelbiopsien von herzinsuffizienten Patienten Veränderungen der

Mitochondriendichte, des aeroben Enzymsbesatzes und der Muskelfaserzusammensetzung bei körperlicher Inaktivität (Yamabe et al. 1994). Ähnlich ist es bei einer Depression denkbar, dass durch diesen Mechanismus die aerobe Energiegewinnung in den Mitochondrien gestört ist und eine weniger effiziente Energiebereitstellung erfolgt. Allerdings ist die Studienlage diesbezüglich noch sehr unausgereift und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

5.1.7 Vegetative Faktoren

Da der Einfluss des vegetativen Nervensystems über Sympathikus und Parasympathikus vermittelt wird, dient die HRV als zentraler vegetativer Parameter in dieser spiroergometrischen Untersuchung. Komplexe Wechselwirkungen auch mit dem kardiopulmonalen System wurden in der Vergangenheit mehrfach bestätigt (Schumann et al. 2017). Als Marker für die Kurzzeitvariabilität wurden die RMSSD und SD1 betrachtet und auf andere zeitbezogene als auch frequenzbezogene Parameter dagegen verzichtet, da dieses Themengebiet in den letzten Jahren bereits sehr intensiv beforscht wurde. Daher dienen die verwendeten HRV-Parameter als zusätzliche Diskussionshilfe und wurden in Ruhe sowie zehn Minuten nach der Belastung zwischen den Untersuchungsgruppen verglichen.

An beiden Messzeitpunkten zeigen die depressiven Patienten eine signifikant geringere Variabilität der RMSSD, wobei der Unterschied in Ruhe noch deutlicher zu erkennen ist. Dieses Ergebnis bestätigt erwartungsgemäß, dass die schnelle Reaktionsfähigkeit des Parasympathikus bei medizierten depressiven Patienten reduziert ist. Für die SD1 als weiteren Kurzzeitparameter kann dieser Effekt bestätigt werden. Auch hier ergeben sich an beiden Messzeitpunkten signifikant geringere Variabilitätswerte für die depressiv Erkrankten. Dabei scheint die verminderte Variabilität in Ruhe ausgeprägter zu sein als nach der Belastung. Da nach Belastungsende die Herzfrequenz jedoch noch erhöht ist, könnte dieser Effekt nur auf die insgesamt höheren Herzfrequenzwerte bei den depressiven Probanden zurückzuführen sein. Daher wurde die SD1 zusätzlich auf die mittleren Abstände der R-Zacken normiert, um diesen Einfluss zu beseitigen (SD1/RR). Als Ergebnis waren die Werte der Patienten nach wie vor signifikant geringer, sodass eine erhöhte Herzfrequenz als Ursache ausgeschlossen werden kann. Vielmehr bestätigt sich eine verminderte vagale Grundaktivität, was konform zu bisherigen Forschungsergebnissen ist und durch eine große Meta-Analyse aus dem Jahr 2010

bestätigt wird. Es konnten 18 Arbeiten eingeschlossen werden, die sich mit der Analyse der HRV bei herzgesunden Patienten mit schwergradiger Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschäftigten (Kemp et al. 2010). Obwohl die hier untersuchte Patientenklientel im Vergleich zu anderen großen Studien auch Fälle mit leichter Depression beinhaltet, bestätigt sich dennoch der verminderte Vagotonus bei depressiven Patienten. Dieser führt bekanntermaßen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil. Im Nachhinein kritisch zu bewerten ist, dass in den meisten anderen Studien als Einzelkomponenten der HRV vor allem frequenzbezogene Parameter verwendet werden. Damit fällt ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse schwer, eine Einordnung ist dennoch möglich.

Eine mögliche Störquelle ist jedoch der relevante Einfluss von Antidepressiva auf das autonome Nervensystem und die HRV. Balogh et al. (1993) zeigten beispielsweise eine Verbesserung der HRV und damit des Vagotonus unter antidepressiver Pharmakotherapie. Dabei scheint die Beeinflussung der HRV abhängig von der verwendeten Substanzgruppe zu sein: Trizyklika vermindern die HRV (Bär et al. 2010), SSRI können sie verbessern (Leftheriotis et al. 2010) oder üben keinen Einfluss aus (Kemp et al. 2014). Sowohl Bär et al. (2010) als auch Voss et al. (2008) fanden für unmedizierte Patienten keine reduzierte HRV, allen voran RMSSD, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Nach zweitägiger Therapie mit SSRI und SSNRI konnten Bär et al. (2010) jedoch die in den meisten Studien publizierte Verringerung der HRV feststellen. Jangpangi et al. (2016) und Shinba et al. (2017) beschreiben die Unterschiede der HRV in Ruhe an unmedizierten depressiven Patienten nur für frequenzbezogene Parameter, die in dieser Arbeit allerdings nicht weiter betrachtet worden sind. Daher kann in nachfolgenden Studien eine Untersuchung an unmedizierten Patienten mit Betrachtung frequenz- und zeitbezogener HRV-Parameter weitere Erkenntnisse liefern.

Zum Vergleich der HRV-Parameter in der Nachbelastungsphase konnten keine geeigneten Vergleichsstudien gefunden werden. Erwartungsgemäß sind alle drei untersuchten HRV-Parameter zehn Minuten nach Belastungsende deutlich geringer als die Ruhewerte. Sowohl bei den depressiven Probanden als auch bei den Kontrollen kann für die RMSSD und die SD1 nach Belastung eine ca. 3,7-fach verringerte Variabilität gefunden werden. Trotz der absolut verminderten HRV bei den depressiven Patienten scheint jedoch der Einfluss der körperlichen Aktivität zu

einer ähnlichen relativen Abnahme der HRV zu führen. Nach starker körperlicher Belastung erfolgt die Erholung der HRV umso langsamer, je größer die Belastung war und erreicht erst bei weitgehender Erholung des Probanden wieder die Ausgangswerte. Das bedeutet, dass nach dem hier durchgeführten Ausbelastungstest die HRV-Erholung auf Ausgangsniveau über mehrere Stunden andauern kann. Laut Michael et al. (2017) kann diese langsamere Regeneration auch durch eine größere aktive Muskelmasse bzw. einen höheren Energieverbrauch verursacht sein. Dies könnte einerseits dafür sprechen, dass sich die Patienten in dieser Studie stärker verausgabt haben als beispielsweise die Kontrollprobanden. Andererseits konnten bereits andere Arbeiten, wie z. B. von Taylor (2010), diese Ergebnisse stützen, die für depressive Patienten eine langsamere HRV-Erholung zeigen.

5.1.8 Vergleich des Erholungsverhaltens

Gesondert wird das Verhalten der untersuchten spiroergometrischen Parameter in der Nachbelastungsphase betrachtet. Während der Erholungsphase können keine Unterschiede bezüglich der absoluten Höhe der Herzfrequenz festgestellt werden. Deutliche Differenzen kann man jedoch im Vergleich der Erholungsfähigkeit erkennen. Eine Verringerung deutet dabei auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin (Goldberger et al. 2006, Vivekananthan et al. 2003). Die schnelle Erholungskomponente, angegeben als Erholungsherzfrequenz eine Minute nach Belastungsende (HRR_{P1}), weist zunächst nur eine Tendenz und keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen fanden Boettger et al. (2009) hingegen eine signifikant geringere Herzratenreserve bei den untersuchten Probanden mit einer Depression (Boettger et al. 2009). Da dabei jedoch auch mit Antidepressiva behandelte Patienten eingeschlossen waren, ist die Aussagekraft der HRR herabgesetzt. Leider gibt es aufgrund der hohen individuellen Streuung keine Referenzwerte einer gesunden Vergleichspopulation. Einzig Cole et al. (1999) definierten eine Erholung in der ersten Minute nach Belastung auf weniger als 12 Schläge/min als abnormal (Cole et al. 1999). Mit 21,6 bpm bzw. 26,2 bpm lagen sowohl die Kontrollen als auch die Patienten über diesem Wert. Dieser Unterschied begründet sich allerdings nicht in der schnellen regulativen Phase der Erholungsfähigkeit direkt nach Ende der Belastung, die in der Sportphysiologie häufig als Indikator für den Trainingszustand

einer Person verwendet wird (Sammito et al. 2014), da der Teil der Erholung, der auf dem physischen Trainingszustand beruht, in beiden Gruppen vergleichbar ist. Diese These wird auch von den Ergebnissen des IPAQ gestützt, der für beide Gruppen einen annähernd gleichen Trainingsstand bestätigt.

Die Messung zehn Minuten nach Belastungsende zeigt jedoch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Die Herzfrequenz der depressiven Patienten erholt sich deutlich langsamer auf Ausgangswerte als in der gesunden Vergleichskohorte, die wesentlich schneller Werte nahe des Ruhebereichs wiedererlangen. Ursächlich dafür könnte sein, dass die langfristigeren vegetativen Erholungsmechanismen bei den unipolar depressiven Patienten länger bis zum Erreichen des Ausgangswertes benötigen als bei den psychisch gesunden Probanden. Dafür spricht beispielsweise auch die anticholinerge und damit parasympholytische Wirkung von trizyklischen Antidepressiva. Diese verhindern eine erhöhte Aktivität des Parasympathikus und können damit die Regeneration der Herzfrequenz in der Erholungsphase verzögern. Um diesen Effekt auszuschließen müsste eine Untersuchung an unmedizierten depressiven Probanden erfolgen, allerdings sind gerade in der Akutphase dieser Erkrankung die Anforderungen des Belastungstests schwer umzusetzen.

Sowohl die Laktatkonzentration als auch die *RER* zeigen keinen Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollen in der schnellen Erholungsphase, zudem sind die Sauerstoffaufnahme und die Atemfrequenz nicht signifikant unterschiedlich. Einzig das Atemminutenvolumen (VE) bleibt in der ersten Nachbelastungsminute weiter signifikant geringer bei den Patienten. Die depressiven Probanden ventilieren eine Minute nach Belastungsende lediglich 54,7 l/min, während die Kontrollen 66,5 l/min atmen. Betrachtet man aber die relative Reduktion des Atemminutenvolumens in der ersten Minute nach Belastungsende im Vergleich zum maximalen AMV, das bei den depressiven Patienten ebenfalls verringert war, ergibt sich eine Reduktion um ca. 35,8 % bzw. 36,4 % für die Kontrollen. Relativ weist die Erholung des ventilatorischen Systems also keinen Unterschied auf, was sich auch für den Zeitpunkt zehn Minuten nach Belastungsende bestätigt.

6 Schlussfolgerungen

Als Hauptergebnis kann für die depressiven Patienten nach maximalem Belastungstest auf dem Fahrradspiroergometer eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen den untersuchten Gruppen am ehesten durch kardiopulmonale Limitationen begründen. Weder ein krankheitsbedingt gestörter Antrieb noch Stoffwechselfaktoren scheinen ursächlich für die verminderte maximale Sauerstoffaufnahme bei den untersuchten Patienten zu sein. Entscheidend ist dabei, dass die Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit erst am Belastungsmaximum auftreten, wobei die depressiven Patienten jedoch in ähnlichem Maße eine Ausbelastung erreichen können. Die ventilatorischen Parameter, vor allem in Bezug auf die fettfreie Körpermasse, geben damit Hinweise auf eine mögliche Sauerstoffverwertungsstörung bei den depressiven Probanden, wie es sich beispielsweise durch einen veränderten mitochondrialen Enzymbesatz erklären ließe. Gerade im Hinblick auf die aktuellen Studienergebnisse bei herzinsuffizienten Patienten bietet sich ein neuer Blick auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von depressiven Patienten.

Weiterhin zeigten sich große Unterschiede in der Herzratenvariabilität, die vor allem in Ruhe bei den Patienten deutlich verringert ist und damit den bekannt verminderten Vagotonus bestätigt. Zudem fand sich eine langsamere Erholung der HRV-Parameter nach Ausbelastungstest, was ebenfalls relevanten Einfluss auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit einer Depression ausüben kann. Insgesamt muss festgehalten werden, dass es weiterer multizentrischer Studien bedarf, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen. Es ist notwendig, diese Untersuchungen vermehrt an unmedizierten depressiven Patienten durchzuführen, um mögliche Wechselwirkungen und Fehlerquellen zu minimieren. Weiterhin sollten nachfolgende Arbeiten vermehrt auf zelluläre Veränderungen bei Patienten mit Depression eingehen, um neue pathophysiologische und damit therapeutische Ansätze zu entwickeln. In einer solchen Studie können invasive Probenentnahmen, z. B. durch Muskelbiopsien, mit anschließenden histopathologischen Untersuchungen maßgeblich für neue Erkenntnisse sein.

7 Literaturverzeichnis

2017. 21.11.2017. https://support.polar.com/nz/support/heart_rate_variability_hrv
- ACSM. 2010. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription Lippincott Raven.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplainscourt PO, Jacobs DR, Jr., Leon AS. 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32 (9 Suppl):S498-504.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213 (4504):220-222.
- Aldenhoff J. 1997. Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Nervenarzt*:68(65): p. 379-389.
- Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kilic C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU. 2003. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12 (1):3-21.
- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. 2004. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*, 93 (3):381-385.
- Apelt S, Blohm D. 2013. Spiroergometrie und Laktattest zur Ausdauerleistungsdiagnostik
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV. 2010. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122 (2):191-225.
- Bär KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wagner G, Sauer H. 2004. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord*, 82 (2):245-252.
- Bär KJ, Schuhmacher A, Hofels S, Schulz S, Voss A, Yeragani VK, Maier W, Zobel A. 2010. Reduced cardio-respiratory coupling after treatment with nortriptyline in contrast to S-citalopram. *J Affect Disord*, 127 (1-3):266-273.
- Bauer M, Haag S, Metz K, Pfennig A, Pilhatsch M, Kempermann U, Sasse J, Schmid R. 2009. Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen. .
- Baumeister H. 2004. Psychische Störungen bei Patienten mit muskuloskelettalen und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. *Z Klin Psychol Psychother*:33(31): p. 33-41.
- Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. 1986. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985), 60 (6):2020-2027.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
- Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. 2012. Duale Reihe: Physiologie. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
- Belujon P, Grace AA. 2017. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20 (12):1036-1046.

- Beneke M. 1987. Methodological investigations of the Hamilton Anxiety Scale. *Pharmacopsychiatry*, 20 (6):249-255.
- Berbalk A, Neumann G. 2003. Leistungsdiagnostische Wertigkeit der Herzfrequenzvariabilität bei der Fahrradergometrie. In: Hottenrott KH, Hrsg. *Herzfrequenzvariabilität im Sport Prävention, Rehabilitation und Training Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft Band 129*. Hamburg: Czwalina, 27-40.
- Berger M. 2004. *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. Urban und Fischer: München.
- Berger S, Kliem A, Yeragani V, Bär KJ. 2012. Cardio-respiratory coupling in untreated patients with major depression. *J Affect Disord*, 139 (2):166-171.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1991. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev*, 98 (4):459-487.
- Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 (4):192-205.
- Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. 1999. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*, 159 (19):2349-2356.
- Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, Herman S, Craighead WE, Brosse AL, Waugh R, Hinderliter A, Sherwood A. 2007. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med*, 69 (7):587-596.
- Boettger MK, Schulz S, Berger S, Tancer M, Yeragani VK, Voss A, Bär KJ. 2010. Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 15 (2):165-174.
- Boettger S, Wetzig F, Puta C, Donath L, Müller HJ, Gabriel HH, Bär KJ. 2009. Physical fitness and heart rate recovery are decreased in major depressive disorder. *Psychosom Med*, 71 (5):519-523.
- Boldt F, Berbalk A, Halle M, Hoffmann G, Löllgen H, Schmidt Trucksäß A, Urhausen A, Völker K, Zurstegge M. 2002. *Leitlinien zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin (Ebene IV) Expertenkommission und Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention*
- Booth M. 2000. Assessment of physical activity: an international perspective. *Res Q Exerc Sport*, 71 (2 Suppl):S114-120.
- Border R, Johnson EC, Evans LM, Smolen A, Berley N, Sullivan PF, Keller MC. 2019. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry*:appiajp201818070881.
- Borg G. 1970. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med*:2 (2):92-98.
- Borg G. 1988. Borgs perceived exertion and pain scales. *Human Kinetics Champaign Il*.
- Borrione L, Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Aparicio LM, Kemp AH, Benseñor I, Lotufo PA, Fraguas R. 2017. Associations between symptoms of depression and heart rate variability: An exploratory study. *Psychiatry Research*.
- Braehler E, Holling H, Leutner L, Petermann F, Brickenkamp R. 2002. *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests, 2 Bde.:* Hogrefe Verlag.

- Brakemeier E-LN, C.; Berger, M. 2008. Ätiopathogenese der unipolaren Depression : neurobiologische und psychosoziale Faktoren. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz Jg 51:S. 379-391
- Broocks A, Sommer. 2007. Körperliches Training in der Behandlung depressiver Erkrankungen. Psychiat Prax:34, Supplement 33: S300±S304.
- Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Ender E, Zuketto C, Schene AH, Tijssen JG, Van Dyck R, Wiersinga WM, Fliers E. 2005. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. Eur J Endocrinol, 152 (2):185-191.
- Bschor M. 2008. Therapie depressiver Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 105: 782–791.
- Bühren A, Vorderholzer U, Schulte-Markwort M, Loew T, Neitscher F, Hohagen F, Berger M. 2008. Psychische Erkrankungen: Alle Fachgebiete sind gefordert. Dtsch Arztebl:105(117): A-880 / B-764 / C-752.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. 2018. Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung – Sonderheft 03 Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. 2001. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. Circulation, 104 (17):2024-2028.
- Cassano P, Fava M. 2002. Depression and public health: an overview. J Psychosom Res, 53 (4):849-857.
- Churchill R, al. e. 2001. 5(35). A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. Health Technology Assessment
- Cohen H, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. 1999. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. Psychother Psychosom, 68 (2):59-66.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. 1999. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med, 341 (18):1351-1357.
- Cotman CW, Berchtold NC. 2002. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci, 25 (6):295-301.
- Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. 2011. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry, 168 (6):581-592.
- Davidson JR, Meltzer-Brody SE. 1999. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? J Clin Psychiatry, 60 Suppl 7:4-9; discussion 10-11.
- Delaney JP, Brodie DA. 2000. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. Percept Mot Skills, 91 (2):515-524.
- DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. 1999. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. Am J Psychiatry, 156 (7):1007-1013.
- Deutsches Ärzteblatt 07.12.2017. Fast jede zweite neue Frühverrentung ist psychisch bedingt <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/57371/Fast-jede-zweite-neue-Fruehverrentung-ist-psychisch-bedingt>.

- Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U. 2001. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Br J Sports Med*, 35 (2):114-117.
- Donath L, Puta C, Boettger S, Mueller HJ, Faude O, Meyer T, Bar KJ, Gabriel HH. 2010a. Ventilatory inefficiency in major depressive disorder: a potential adjunct for cardiac risk stratification in depressive disorders? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (6):882-887.
- Donath L, Puta C, Boettger S, Mueller HJ, Faude O, Meyer T, Bär KJ, Gabriel HH. 2010b. Ventilatory inefficiency in major depressive disorder: a potential adjunct for cardiac risk stratification in depressive disorders? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (6):882-887.
- Doyne EJ, Ossip-Klein DJ, Bowman ED, Osborn KM, McDougall-Wilson IB, Neimeyer RA. 1987. Running versus weight lifting in the treatment of depression. *J Consult Clin Psychol*, 55 (5):748-754.
- Durnin JV, Womersley J. 1974. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*, 32 (1):77-97.
- Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, Macher JP. 2006. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (7):876-888.
- Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. 2006. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367 (9505):153-167.
- Eisemann M. 1985. Depressed patients and non-psychiatric controls: discriminant analysis on social environment variables. *Acta Psychiatr Scand*, 71 (5):495-498.
- Ernst C, Olson AK, Pinel JP, Lam RW, Christie BR. 2006. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci*, 31 (2):84-92.
- Esperer H. 1994. Physiologische Grundlagen und pathophysiologische Aspekte der Herzfrequenzvariabilität beim Menschen. *Herzschr Elektrophys*, 5:1-10.
- Fagerstrom KO, Schneider NG. 1989. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*, 12 (2):159-182.
- Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, Dannenberg AL, Larson DB, Radloff LS. 1988. Physical activity and depressive symptoms: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 128 (6):1340-1351.
- Franke-Gricksch N SD1 und SD2 – die Reaktionsfähigkeit des VNS <http://hrv-herzratenvariabilität.de/2016/02/sd1-und-sd2-die-reaktionsfaehigkeit-des-vns/>.
- Franke-Gricksch N RMSSD – der HRV-Wert für die Erholungsfähigkeit <http://hrv-herzratenvariabilität.de/2017/09/rmssd-der-hrv-wert-fuer-die-erholungsfahigkeit/>.
- Freeman R, Weiss S, Roberts M, Zbikowski S, Sparrow D. 1995. The relationship between heart rate variability and measures of body habitus. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*:5:261-266.
- Gardner A, Pagani M, Wibom R, Nennesmo I, Jacobsson H, Hallstrom T. 2003. Alterations of rCBF and mitochondrial dysfunction in major depressive disorder: a case report. *Acta Psychiatr Scand*, 107 (3):233-239.

- Garlow S, Musselman D, Nemeroff C. 1999. The neurochemistry of mood disorders clinical studies. In: Charney D, Nestler E, Bunney B, Hrsg. Neurobiology of Mental Illness New York. New York: Oxford Press, 348±364.
- Gaskill SE, Ruby BC, Walker AJ, Sanchez OA, Serfass RC, Leon AS. 2001. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (11):1841-1848.
- Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. 2002. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, 106 (24):3079-3084.
- Glaser S, Ittermann T, Schaper C, Obst A, Dorr M, Spielhagen T, Felix SB, Volzke H, Bollmann T, Opitz CF, Warnke C, Koch B, Ewert R. 2013. [The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing]. *Pneumologie*, 67 (1):58-63.
- Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. 1998. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*, 49 (1):59-72.
- Goldberger JJ, Le FK, Lahiri M, Kannankeril PJ, Ng J, Kadish AH. 2006. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 (6):H2446-2452.
- Goodwin RD. 2003. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*, 36 (6):698-703.
- Hacimusalar Y, Esel E. 2018. Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder. *Noro Psikiyatrs Ars*, 55 (3):280-290.
- Hagströmer M, Oja P, Sjostrom M. 2006. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*, 9 (6):755-762.
- Hahn J-H. 2013. Checkliste Innere Medizin. Thieme Verlag.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:56-62.
- Härter S, Gaebel. 2003. Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. *Z ärztl Fortbild Quallsich* 97, Supplement IV.
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. 1994. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. 1990. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*, 65 (1):84-88.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. 1991. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86 (9):1119-1127.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. 2005. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150 (6):1115-1121.
- Hirsch JA, Bishop B. 1981. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*, 241 (4):H620-629.
- Hodges LD, Brodie DA, Bromley PD. 2005. Validity and reliability of selected commercially available metabolic analyzer systems. *Scand J Med Sci Sports*, 15 (5):271-279.
- Hollenberg M, Haight T, Tager IB. 2003. Depression decreases cardiorespiratory fitness in older women. *J Clin Epidemiol*, 56 (11):1111-1117.

- Hollmann HH, T. . 2000. Sportmedizin - Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin. Stuttgart, New York: Schattauer.
- Hollmann W. 1983. [Physical endurance training--effect and rules]. *Fortschr Med*, 101 (37):1664-1666.
- Hollmann W, Strüder H. 2009. Sportmedizin: Grundlagen von körperlicher Aktivität, Training und Präventivmedizin. Stuttgart: Schattauer.
- Hollon SD, Munoz RF, Barlow DH, Beardslee WR, Bell CC, Bernal G, Clarke GN, Franciosi LP, Kazdin AE, Kohn L, Linehan MM, Markowitz JC, Miklowitz DJ, Persons JB, Niederehe G, Sommers D. 2002. Psychosocial intervention development for the prevention and treatment of depression: promoting innovation and increasing access. *Biol Psychiatry*, 52 (6):610-630.
- Honda K, Goodwin RD. 2004. Cancer and mental disorders in a national community sample: findings from the national comorbidity survey. *Psychother Psychosom*, 73 (4):235-242.
- Hottenrott K. 2002a. Herzfrequenzvariabilität im Sport. Prävention - Rehabilitation - Training Hamburg: Edition Czwalina Feldhaus Verlag
- Hottenrott K. 2002b. Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. In: Hottenrott KH, Hrsg. Herzfrequenzvariabilität im Sport - Prävention, Rehabilitation und Training. Hamburg: Czwalina, S. 9-26.
- Huang TL, Lee CT, Liu YL. 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*, 42 (7):521-525.
- Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. 1990. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*, 65 (5):391-393.
- J Toth M, Goran M, A Ades P, Howard D, T Poehlman E. 1993. Examination of data normalization procedures for expressing peak VO.
- Jacobi F, Hofler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. 2014. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*, 23 (3):304-319.
- Jones N. 1997. Clinical exercise testing. Philadelphia: WB Saunders Company.
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. 1985. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*, 131 (5):700-708.
- Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. 1996. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*, 91 (2):201-208.
- Karabatsiakos A, Bock C, Salinas-Manrique J, Kolassa S, Calzia E, Dietrich DE, Kolassa IT. 2014. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression. *Transl Psychiatry*, 4:e397.
- Kaufman J, Charney D. 2000. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 12 Suppl 1:69-76.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. 2000. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system

- of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*, 342 (20):1462-1470.
- Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. 2010. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 67 (11):1067-1074.
- Kemp AH, Brunoni AR, Santos IS, Nunes MA, Dantas EM, Carvalho de Figueiredo R, Pereira AC, Ribeiro AL, Mill JG, Andrao RV, Thayer JF, Bensenor IM, Lotufo PA. 2014. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am J Psychiatry*, 171 (12):1328-1334.
- Kenner T. 1982. Physiological measurement in circulation research. A review on the biological application of a new method. *Med Prog Technol*, 9 (2-3):67-74.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. 1996. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*, (30):17-30.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (1):8-19.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS, National Comorbidity Survey R. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289 (23):3095-3105.
- Kindermann W. 2004. Anaerobe Schwelle. *Dtsch Z Sportmed*:55:161-162.
- Klinke R, Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. 2009. *Physiologie*. Thieme: Stuttgart.
- Kröger C, Lohmann B. 2007. *Tabakkonsum und Tabakabhängigkeit, Fortschritte der Psychotherapie*. Hogrefe.
- Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. 2015a. *Kursbuch Spiroergometrie*. Thieme Verlag.
- Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. 2015b. *Kursbuch Spiroergometrie*. Thieme Verlag.
- Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. 2013a. *Kursbuch Spiorergometrie*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. 2013b. *Kursbuch Spiroergometrie*. Thieme.
- Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. 2015c. *Kursbuch Spiroergometrie*. Thieme Verlag.
- Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. 2015d. *Kursbuch Spiroergometrie*.
- Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. 1999. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*, 277 (6 Pt 2):H2233-2239.
- La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351 (9101):478-484.
- Lauterwein M. 2006. *Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik und der Sauerstoffaufnahme sowie dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei herzinsuffizienten Patienten mit systolischer Ventrikelfunktionsstörung* Hamburg: Universität Hamburg.

- Leftheriotis D, Flevari P, Ikonomidis I, Douzenis A, Liapis C, Paraskevaïdis I, Iliodromitis E, Lykouras L, Kremastinos DT. 2010. The role of the selective serotonin re-uptake inhibitor sertraline in nondepressive patients with chronic ischemic heart failure: a preliminary study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33 (10):1217-1223.
- Löllgen H. 1999. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik 1999. *Dt Arztebl*, 96:2089-2092.
- Macfarlane DJ. 2001. Automated metabolic gas analysis systems: a review. *Sports Med*, 31 (12):841-861.
- Malik M, Camm AJ. 1993. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72 (11):821-822.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. 1991. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 83 (3):778-786.
- Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Mazza M. 2011. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*, 8 (4):243-253.
- Martinsen EW, Medhus A, Sandvik L. 1985. Effects of aerobic exercise on depression: a controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291 (6488):109.
- Martinsen EW, Hoffart A, Solberg O. 1989a. Comparing aerobic with nonaerobic forms of exercise in the treatment of clinical depression: a randomized trial. *Compr Psychiatry*, 30 (4):324-331.
- Martinsen EW, Strand J, Paulsson G, Kaggstad J. 1989b. Physical fitness level in patients with anxiety and depressive disorders. *Int J Sports Med*, 10 (1):58-61.
- Meyer K, Hajric R, Samek L, Baier M, Lauber P, Betz P, Roskamm H. 1994. Cardiopulmonary exercise capacity in healthy normals of different age. *Cardiology*, 85 (5):341-351.
- Meyer T, Kindermann W. 1999. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, Jahrgang 50, Nr. 9.
- Meyer T, Gabriel H, Kindermann W. 1999. Is determination of exercise intensities as percentages of VO₂max or HRmax adequate? *Med Sci Sports Exerc* 31 (39):1342-1345.
- Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W. 2005. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *Int J Sports Med*, 26 Suppl 1:S38-48.
- Michael S, Graham KS, Davis GMO. 2017. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. *Front Physiol*, 8:301.
- Midgley AW, McNaughton LR, Polman R, Marchant D. 2007. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports Med*, 37 (12):1019-1028.
- Midgley AW, Bentley DJ, Luttikholt H, McNaughton LR, Millet GP. 2008. Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO₂ max determination really need to last between 8 and 12 minutes? *Sports Med*, 38 (6):441-447.
- Mitchell PB, Parker GB, Gladstone GL, Wilhelm K, Austin MP. 2003. Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depressive subtype. *J Affect Disord*, 73 (3):245-252.

- Möller H, Laux G, Deister A. 2009. Duale Reihe: Psychiatrie und Psychotherapie. Thieme; Auflage.
- Monforte R, Estruch R, Valls-Sole J, Nicolas J, Villalta J, Urbano-Marquez A. 1995. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*, 52 (1):45-51.
- Moran P, Lambert M. 1983. A review of current assessment tools for monitoring changes in depression. In: Lambert M, Christensen E, DeJulio S, Hrsg. *The assessment of psychotherapy outcome*. New York: Wiley, 263-303.
- Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, Voica M, Liebmann P, Zapotoczky HG. 1998. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord*, 48 (2-3):115-124.
- Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Rouillon JD, Regnard J. 2004. Quantitative Poincare plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol*, 91 (1):79-87.
- Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. 2015. Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression AWMF.
- Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. 1998. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*, 98 (15):1510-1516.
- Oertel-Knöchel V, Mehler P, Hänsel F. 2016. Effekte von Sporttraining bei psychischen Störungen. In: Oertel-Knöchel V, Hänsel F, Hrsg. *Aktiv für die Psyche: Sport und Bewegungsinterventionen bei psychisch kranken Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 11-26.
- Rechlin T. 1995. [The significance of heart rate analysis in psychiatric questions]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63 (3):106-120.
- Reimers C, Broocks AH. 2003. *Neurologie, Psychiatrie und Sport*. Thieme, Stuttgart, New York.
- Robergs RA, Dwyer D, Astorino T. 2010. Recommendations for improved data processing from expired gas analysis indirect calorimetry. *Sports Med*, 40 (2):95-111.
- Robertson RJ, Goss FL, Metz KF. 1998. Perception of physical exertion during dynamic exercise: a tribute to Professor Gunnar A. V. Borg. *Percept Mot Skills*, 86 (1):183-191.
- Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. 1966. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res*, 19 (2):400-411.
- Roecker K, Mayer F, Striegel H, Dickhuth HH. 2000. Increase characteristics of the cumulated excess-CO₂ and the lactate concentration during exercise. *Int J Sports Med*, 21 (6):419-423.
- Roecker K, Prettin S, Pottgiesser T, Schuhmacher Y, Dickhuth H. 2010. Metabolische Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung in der Sportmedizin. *Sportmed präventivmed* 40/41: 46-12.
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. 2007. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 12 (4):331-359.
- Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. 1994. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol*, 24 (7):1700-1707.

- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung. 2017. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung. 2. Auflage. Version 1.
- Sacha J. 2014. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 19 (3):207-216.
- Salmon P. 2001. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev*, 21 (1):33-61.
- Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. 2014. AWMF Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft.
- Scharhag-Rosenberger F. 2010. Spiroergometrie zur Ausdauerleistungsdiagnostik. *Dtsch Z Sportmed* 61, Nr 6.
- Scharhag-Rosenberger F, Schommer K. 2013. Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. *Dtsch Z Sportmed*, Jahrgang 64, Nr. 12: 64: 362-366.
- Schmidt R, Thews G. 1990. *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer.
- Schumann A, Andrack C, Bär KJ. 2017. Differences of sympathetic and parasympathetic modulation in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79 (Pt B):324-331.
- Seals DR, Chase PB. 1989. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* (1985), 66 (4):1886-1895.
- Seligman M. 1978. Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *J Abnorm Psychol*, 87 (1):165-179. In: Friedman R, Katz M, Hrsg. *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. New York: Winston-Wiley.
- Siri G. 1961. [Mental pathology]. *Policlinico Prat*, 68:1722-1724.
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. 1994. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*, 127 (5):1376-1381.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157 (10):1552-1562.
- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. 2002. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 105 (1):54-60.
- Sutej I, Wiethoff K, Neuhaus K. 2006. Pharmakotherapie und Psychotherapie bei unipolarer Depression. Ist die kombinierte Behandlung einer Monotherapie überlegen? . *Z Klin Psychol Psychiatr Psychother*:54(53):163-172.
- Task Force. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93 (5):1043-1065.
- Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, 3rd, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. 1997. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (11):1009-1015.
- Tiemeier H. 2004. Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry*:61(64): p. 369-376.
- Tomasits J, Haber P. 2005. *Leistungsphysiologie. Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur*. Wien: Springer-Verlag.
- Trepel M. 2011. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

- Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri HV. 1996. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 271 (1 Pt 2):H244-252.
- Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. 1998. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*, 274 (2 Pt 2):H424-429.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. 2008. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*, 358 (3):252-260.
- Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, Probst M, Ward PB, Gaughran F, De Hert M, Carvalho AF, Stubbs B. 2017. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 16 (3):308-315.
- Vanderburgh PM, Katch FI. 1996. Ratio scaling of VO₂max penalizes women with larger percent body fat, not lean body mass. *Med Sci Sports Exerc*, 28 (9):1204-1208.
- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. 2004. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*, 20 (10):2580-2590.
- Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. 2003. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 42 (5):831-838.
- Voderholzer U, Dersch R, Dickhut HH, Herter A, Freyer T, Berger M. 2011. Physical fitness in depressive patients and impact of illness course and disability. *J Affect Disord*, 128 (1-2):160-164.
- Voss A, Schulz S, Koschke M, Bar KJ. 2008. Linear and nonlinear analysis of autonomic regulation in depressed patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008:2653-2656.
- Wagner P, Singer R. 2003. Ein Fragebogen zur Erfassung der habituellen körperlichen Aktivität verschiedener Bevölkerungsgruppen. *Sportwissenschaft*:33 (34): 383–397.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287 (14):1840-1847.
- Wang Y, Zhao X, O'Neil A, Turner A, Liu X, Berk M. 2013. Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*, 13:187.
- Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. 1973. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*, 35 (2):236-243.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. 1994. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Williams & Wilkins.
- Wassink-Vossen S, Collard RM, Oude Voshaar RC, Comijs HC, de Vocht HM, Naarding P. 2014. Physical (in)activity and depression in older people. *J Affect Disord*, 161:65-72.
- Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H. 2014. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta-analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13 (6):1002-1014.
- Weineck J. 2009. Sportbiologie. Spitta.

- Westhoff M, Lehnigk B, Rühle K, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepman M. 2013. Positionspapier der AG-Spiroergometrie zu ventilatorischen und Laktatschwellen
- Whalley GA, Wright SP, Pearl A, Gamble GD, Walsh HJ, Richards M, Doughty RN. 2008. Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community. *Eur Heart J*, 29 (4):509-516.
- Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS. 2001. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *Eur Heart J*, 22 (2):165-173.
- WHO. 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research
- WHO 07.12.2017. Definition einer Depression <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>.
- Wiles NJ, Thomas L, Turner N, Garfield K, Kounali D, Campbell J, Kessler D, Kuyken W, Lewis G, Morrison J, Williams C, Peters TJ, Hollinghurst S. 2016. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: follow-up of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 3 (2):137-144.
- Williams JM, Getty D. 1986. Effect of levels of exercise on psychological mood states, physical fitness, and plasma beta-endorphin. *Percept Mot Skills*, 63 (3):1099-1105.
- Winkler M. 2009. Aerobe und anaerobe Ausdauer: Empirische Studie mit Vergleichen der aeroben und anaeroben Schwelle beim Feldstufentest bzw. Shuttle-Run [Magisterarbeit]. Wien: Universität Wien.
- Wittchen H-UJ, Frank & Klose, Michael & Ryl, Livia. 2017. Themenheft 51 "Depressive Erkrankungen" aus der Reihe "Gesundheitsberichterstattung des Bundes".
- Wittchen HU. 1994. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr Res*, 28 (1):57-84.
- Wittchen HU. 1996. Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *Br J Psychiatry Suppl*, (30):9-16.
- Wittchen HU, Beesdo K, Bittner A, Goodwin RD. 2003. Depressive episodes--evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *Eur Psychiatry*, 18 (8):384-393.
- Wittchen HU, Muller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B. 1999. [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No:S216-222.
- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. 1978. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*, 2 (2):52-53.
- Wonisch M, Hofmann P, Pokan R, Kraxner W, Hödl R, Maier R. 2003. Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie *J Kardiol*:10:383-390.
- Yamabe H, Itoh K, Yasaka Y, Takata T, Yokoyama M. 1994. Lactate threshold is not an onset of insufficient oxygen supply to the working muscle in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol*, 17 (7):391-394.

Yeragani VK, Krishnan S, Engels HJ, Gretebeck R. 2005. Effects of caffeine on linear and nonlinear measures of heart rate variability before and after exercise. *Depress Anxiety*, 21 (3):130-134.

I. Anhang

Anhang 1: Übersicht über anthropometrische und klinische Daten der Patienten- und Kontrollgruppe

	Patienten (n = 17) MW ± SD	Kontrollen (n = 17) MW ± SD
Geschlecht	12 Frauen, 5 Männer	12 Frauen, 5 Männer
Alter in Jahren	38,0 ± 11,7 (Min. 20,6, Max. 54,8)	40,3 ± 12 (Min. 20,4, Max. 57,4)
BMI in kg/m ²	22,5 ± 3,2	22,1 ± 2,3
Körperfettmasse in %	28,4 ± 9,2	30,1 ± 8,6
Fettfreie Masse (FFM) in kg	49,4 ± 9,1	50,3 ± 13,0
Gesamtwert IPAQ in MET- Min/Woche	2288 ± 2074 (Min. 396, Max. 7668)	2818 ± 1826 (Min. 311, Max. 6853)
Nichtraucher	11	12
< 5 Zig./d	2	1
5-10 Zig./d	1	3
> 10 Zig./d	3	1
FTND	0,9 ± 1,8 (Min. 0, Max. 6)	0,6 ± 1,5 (Min. 0, Max. 5)
BDI in Punkten	21,4 ± 8,1 (Min. 7, Max. 36)	2,9 ± 3,0 (Min. 0, Max. 10)
keine (< 12 Punkte)	2	17
leicht (12-17 Punkte)	3	0
schwer (> 18 Punkte)	12	0
HAMD-21 in Punkten	21 ± 7 (Min. 14, Max. 37)	-
leicht (12-17 Punkte)	7	-
mittelgradig (18-25 P.)	5	-
schwer (> 25 Punkte)	5	-
Erkrankungsdauer in Monaten	50,0 ± 39,8 (Min. 0,25, Max. 108)	-
Alter der Erstmanifestation in Jahren	35,1 ± 11,8 (Min. 18, Max. 49)	-
Aktuelle depressive Episode in Wochen	6 ± 5,4 (Min. 1, Max. 19)	-
1. depressive Episode	4	-

rez. depressive Episode	13	-
Medikamente (Mehrfachnennung möglich)	16	-
SNRI	9	-
atypische Neuroleptika	5	-
trizyklische Antidepressiva	7	-
SSRI	3	-
Sedativa	4	-
keine Angabe	1	-

Anhang 2: Fragebogen zur Erhebung der Patienten-/Probandendaten

Stammdatenblatt Patienten:

Diesen Bereich bitte freilassen. ID: _____
 Untersuchung: _____

Allgemeine Angaben					
Name, Vorname:			E-Mail:		
Straße:			Telefon (fest):		
PLZ, Ort:			Telefon (mobil):		
Größe:	m	Gewicht:	kg	Geb.-Datum:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> W
Schulbildung:	<input type="checkbox"/> ohne Abschluss	<input type="checkbox"/> Sonderschule	<input type="checkbox"/> 8. Klasse	<input type="checkbox"/> 10. Klasse	<input type="checkbox"/> Abitur <input type="checkbox"/> unklar
Berufsausbildung:	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Lehre	<input type="checkbox"/> Meister	<input type="checkbox"/> Hoch/Fachschule	<input type="checkbox"/> unklar
derz. Tätigkeit:	<input type="checkbox"/> Facharbeiter	<input type="checkbox"/> selbstständig	<input type="checkbox"/> mittl. Angestellter	<input type="checkbox"/> Wiss. Mitarbeiter	<input type="checkbox"/> Schüler <input type="checkbox"/> Student
	<input type="checkbox"/> Rentner	<input type="checkbox"/> Hausfr./mann			
Arbeits- bzw. Studienzeit:	<input type="checkbox"/> Vollzeit	<input type="checkbox"/> Teilzeit	<input type="checkbox"/> arbeitslos	<input type="checkbox"/> gelegentlich	

Aktueller Status		Datum:		Uhrzeit:	
Genussmittel in den letzten 2 h:	Kaffee: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Alkohol: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Zigaretten: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Drogen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Nahrung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Haben Sie in den letzten 2 Stunden Sport gemacht?				<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Fühlen Sie sich gesund? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Gewohnheiten					
Wie häufig trinken Sie Alkohol pro Woche?					
<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> unregelmäßig (<1x)	<input type="checkbox"/> 1-2x	<input type="checkbox"/> 3-4x	<input type="checkbox"/> 5-6x	<input type="checkbox"/> täglich
Wie viel Alkohol konsumieren Sie durchschnittlich pro Trinkabend?					
<input type="checkbox"/> 1-2 Gläser	<input type="checkbox"/> 3-4 Gläser	<input type="checkbox"/> >4 Gläser			
Rauchen Sie?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag:		
Trinken Sie regelmäßig Kaffee?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wie viele Tassen (200ml) am Tag:		
Nehmen Sie Drogen?					<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Haben Sie in der Vergangenheit Drogen zu sich genommen?					<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Treiben Sie regelmäßig Sport?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
Wenn ja, wie viele Stunden pro Woche? <input type="checkbox"/> 1-2 h <input type="checkbox"/> 3-4 h <input type="checkbox"/> 5-6 h <input type="checkbox"/> >6 h					

Erkrankungen	
Leiden Sie an Herz- oder Gefäßkrankheiten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
... an Diabetes?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
... an peripherer Neuropathie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
... an Bluthochdruck?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
... unter Ängsten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Nehmen Sie Medikamente ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, welche:	
Waren Sie schon einmal in psychiatrischer Behandlung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, wann:	
Haben Sie andere Krankheiten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, welche:	
Haben Sie Allergien?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, welche:	

Haben Sie Geschwister oder Kinder? ja nein

Wenn ja, wie alt sind diese?

.....

Sind Sie Rechts- oder Linkshänder? rechts links

Tragen Sie eine Brille? ja nein

Wenn ja, wie hoch ist der Dioptrie-Wert? Links: Rechts:

Dürfen wir Sie im Rahmen anderer Studien erneut kontaktieren? ja nein

Für Frauen:	
Nehmen Sie die Pille?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Sind Sie schwanger?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wann war Ihre letzte Menstruation?	Datum des ersten Tages:

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. H. Sauer



Allgemeine Fragen zur Erkrankung

Als Unterstützung zum Patientengespräch. Nicht dem Patienten geben!

Name:

Geburtsdatum:

Diagnose:

1. Mit welchem Alter trat die Depression das erste Mal auf?

2. Wie lange besteht die Erkrankung?

3. Ist es die erste Episode?

Ja

Nein

4. Welche Medikamente werden eingenommen?

5. Bemerkungen zum Gespräch:

Anhang 4: Beck Depressions-Inventar

Versuchspersonennr.: _____ Datum: _____

Testnr.: _____

BDI

Beck Depressions Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich mein Leben überblicke, sehe ich nur eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge *nicht* mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

- Ja Nein

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

SUMME: _____

Anhang 5: *Hamilton Depression Scale*

Name:	Datum:.....
HAMD -21 (Hamilton Depression Scale)	
Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!	

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit)	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Nur auf Befragung geäußert	<input type="checkbox"/> 1
Vom Patienten spontan geäußert	<input type="checkbox"/> 2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)	<input type="checkbox"/> 3
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus.	<input type="checkbox"/> 4
2. Schuldgefühle	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/> 1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“	<input type="checkbox"/> 2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet. Versündigungswahn	<input type="checkbox"/> 3
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen	<input type="checkbox"/> 4
3. Suizid	
Keiner	<input type="checkbox"/> 0
Lebensüberdross	<input type="checkbox"/> 1
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod	<input type="checkbox"/> 2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	<input type="checkbox"/> 3
Suizidversuche (jeder ernsthafte Versuch = 4)	<input type="checkbox"/> 4
4. Einschlafstörungen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)	<input type="checkbox"/> 1
Regelmäßige Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/> 2
5. Durchschlafstörungen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf	<input type="checkbox"/> 1
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)	<input type="checkbox"/> 2
6. Schlafstörungen am Morgen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	<input type="checkbox"/> 1
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	<input type="checkbox"/> 2

7. Arbeit oder sonstige Tätigkeiten	
Keine Beeinträchtigung	<input type="checkbox"/> 0
Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlte sich entsprechend.	<input type="checkbox"/> 1
Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entscheidungsänderungen erkennen.	<input type="checkbox"/> 2
Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.	<input type="checkbox"/> 3
Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.	<input type="checkbox"/> 4
8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)	
Sprache und Denken normal	<input type="checkbox"/> 0
Geringe Verlangsamung bei der Exploration	<input type="checkbox"/> 1
Deutliche Verlangsamung bei der Exploration	<input type="checkbox"/> 2
Exploration schwierig	<input type="checkbox"/> 3
Ausgeprägter Stupor	<input type="checkbox"/> 4
9. Erregung	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Zappeligkeit	<input type="checkbox"/> 1
Spielen mit den Fingern, Haaren usw.	<input type="checkbox"/> 2
Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können	<input type="checkbox"/> 3
Händeringen, Nägelbeissen, Haarerufen, Lippenbeissen usw.	<input type="checkbox"/> 4
10. Angst (psychisch)	
Keine Schwierigkeit	<input type="checkbox"/> 0
Subjektive Spannung und Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 1
Sorgt sich um Nichtigkeiten	<input type="checkbox"/> 2
Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert	<input type="checkbox"/> 3
Ängste werden spontan vorgebracht	<input type="checkbox"/> 4

Auswertung <12 keine Depression; 12 - 18 leichte Ausprägung; 18 - 25 mittelgradige Ausprägung
> 25 schwere Ausprägung

Nicht durchgeführt

Patienten-Initialen

Datum:.....

HAMD -21 (Hamilton Depression Scale) (Fortsetzung)

Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

11. Angst (somatisch)	
Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen), Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerz), Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) Pollakisurie, Schwitzen)	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Geringe	<input type="checkbox"/> 1
Mäßige	<input type="checkbox"/> 2
Starke	<input type="checkbox"/> 3
Extreme (Patient ist handlungsunfähig)	<input type="checkbox"/> 4
12. Körperliche Symptome: gastrointestinale	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch, Schweregefühl im Abdomen	<input type="checkbox"/> 1
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	<input type="checkbox"/> 2
13. Körperliche Symptome: allgemeine	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.	<input type="checkbox"/> 1
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen.	<input type="checkbox"/> 2
14. Genitalsymptome wie etwa Libidoverlust, Menstruationsstörungen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Geringe	<input type="checkbox"/> 1
Starke	<input type="checkbox"/> 2
15. Hypochondrie	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	<input type="checkbox"/> 1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um eigene Gesundheit	<input type="checkbox"/> 2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	<input type="checkbox"/> 3
Hypochondrische Wahnvorstellungen	<input type="checkbox"/> 4
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)	
a. Aus Anamnese	
Kein Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/> 0
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	<input type="checkbox"/> 1
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	<input type="checkbox"/> 2

b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust	
Weniger als 0,5 kg/Woche	<input type="checkbox"/> 0
Mehr als 0,5 kg/Woche	<input type="checkbox"/> 1
Mehr als 1 kg/Woche	<input type="checkbox"/> 2
17. Krankheitseinsicht	
Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist	<input type="checkbox"/> 0
Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück	<input type="checkbox"/> 1
Leugnet Krankheit ab	<input type="checkbox"/> 2
18. Tagesschwankungen	
a: Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten ist 0 (= keine Tagesschwankungen) anzugeben.	
Keine Tagesschwankungen	<input type="checkbox"/> 0
Symptome schlimmer am Morgen	<input type="checkbox"/> 1
Symptome schlimmer am Abend	<input type="checkbox"/> 2
b. wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (= keine) an.	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gering	<input type="checkbox"/> 1
Stark	<input type="checkbox"/> 2
19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gering	<input type="checkbox"/> 1
Mäßig	<input type="checkbox"/> 2
Stark	<input type="checkbox"/> 3
Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	<input type="checkbox"/> 4
20. Paranoide Symptome	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Mißtrauisch	<input type="checkbox"/> 1
Beziehungsideen	<input type="checkbox"/> 2
Beziehungs- und Verfolgungswahn	<input type="checkbox"/> 3
21. Zwangssymptome	
Keine	<input type="checkbox"/> 0
Gering	<input type="checkbox"/> 1
Stark	<input type="checkbox"/> 2
Gesamt-Score	

Auswertung <12 keine Depression; 12 - 18 leichte Ausprägung; 18 - 25 mittelgradige Ausprägung
> 25 schwere Ausprägung

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. H. Sauer

IPAQ

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE

Wir sind daran interessiert herauszufinden, welche Arten von körperlichen Aktivitäten Menschen in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit die Sie während der **letzten 7** Tage in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.

Denken Sie an all Ihre **anstrengenden** und **moderaten** Aktivitäten in den **vergangenen 7 Tagen**. **Anstrengende** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. **Moderate** Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.

Denken sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

1. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen in ihrer Freizeit verrichtet?

_____ **Tage pro Woche**

Keine anstrengenden Aktivitäten



Weiter zu Frage 3

2. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

3. Denken Sie nur an die **moderate** körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **moderate** körperliche Aktivitäten wie Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit oder Doppel-Tennis verrichtet? Fußwegstrecken bitte nicht mit einbeziehen.

_____ **Tage pro Woche**

Keine moderaten körperlichen Aktivitäten → **Weiter zu Frage 5**

4. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**
_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

Denken Sie jetzt nur an **Fußstrecken** die Sie in den vergangenen **7 Tagen** zurückgelegt haben. Dies beinhaltet Wege zur Arbeit, nach Hause, Botenwege, sowie für Wegstrecken von einem Ort zum anderen, während sportlicher Aktivitäten oder in der Freizeit.

5. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **Fußwegstrecken** von mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung zurückgelegt?

_____ **Tage pro Woche**

Keine Fußwegstrecken zurückgelegt → **Weiter zu Frage 7**

6. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Wegstrecken** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**
_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

Bei den letzten Fragen geht es um die Zeit die Sie bei der Arbeit, zu Hause, bei Seminaren und in der Freizeit im **Sitzen** verbracht haben. Dies kann Zeiten beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden und vor dem Fernseher sitzen oder liegen.

7. Wie viel Zeit haben Sie in den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen** an **Wochentagen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**
_____ **Minuten pro Tag**

Weiß nicht / Nicht sicher

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. H. Sauer

FTND

1. Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

- Innerhalb von 5 Minuten
- Innerhalb von 6 – 30 Minuten
- Innerhalb von 31 – 60 Minuten
- Nach 60 Minuten

2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. Kino, Bücherei usw.) das Rauchen sein zu lassen?

- ja
- nein

3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?

- Die erste am Morgen
- andere

4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?

- bis 10
- 11 - 20
- 21 –30
- mehr als 30

5. Rauchen Sie am Morgen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?

- ja
- nein

Anhang 8: 15-stufige BORG-Skala nach Borg et al. (1982)

6	
7	sehr, sehr leicht
8	
9	sehr leicht
10	
11	relativ leicht
12	
13	etwas anstrengend
14	
15	anstrengend
16	
17	sehr anstrengend
18	
19	sehr, sehr anstrengend
20	

Anhang 9: Messprotokoll

Friedrich-Schiller-Universität Jena



Protokollversion vom 03.01.2012

SPIRO-ERGOMETRIE/ BELASTUNGS-EKG

CODE: Name: Vorname: Geb.-Datum: Alter: [Jahre]

Größe: [cm] Körpermasse: [kg] BMI: [kg · m⁻²] BSA: [m²]

Körperfett_{Kaliper}: [%] Bizeps: [mm] / Trizeps: [mm] / USBW: [mm] / Beckenkamm: [mm]

FFM: [kg] Untersuchungsdatum: Uhrzeit: Untersucher:

Maske: medium small extra small 4 5 6

 P_{max} [W] HF_{Ruhe} [min^{-1}]

P_{maxrel} [$W \cdot kg^{-1}$] HF_{max} [min^{-1}]

Maximaler Rampentest

Zeit [min]	P [W]	HF [min^{-1}] Polaruhr	RR [mmHg] sys/dias	Borg	Laktat	CO-Messung	Temperatur	Bemerkungen
0'	0		/					
3min	unloaded		/					
1'	15		/					
2'	30		/					
3'	45		/					
4'	60		/					
5'	75		/					
6'	90		/					
7'	105		/					
8'	120		/					
9	135		/					
10'	150		/					
11'	165		/					
12'	180		/					
13'	195		/					
14'	210		/					
15'	225		/					
16'	240		/					
17'	255		/					
18'	270		/					
19'	285		/					
20'	300		/					
21'	315		/					

Zeit [min]	P [W]	HF [min ⁻¹] Polaruhr	RR [mmHg] sys/dias	Borg	Laktat	CO- Messung	Temperatur	Bemerkungen
P1'	pedal.		/					
P3'	pedal.		/					
P5'	0		/					
P10'	0		/					

Abbruch wegen:

Dyspnoe

Muskulärer Ermüdung

Allgemeiner Erschöpfung

Sonstige Gründe:.....

Beginn der Beschwerden:

Bemerkungen:

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. phil. Marco Herbsleb möchte ich meinen großen Dank für die langjährige wissenschaftliche Betreuung, auch in schwierigen Momenten dieser Arbeit, ausdrücken.

Zudem danke ich Frau Daniela Eisenträger und Frau Birgit Dorschner sowie allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Pain and autonomic research“ für die kompetente Unterstützung während der praktischen Phase dieser Studie.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Patienten und freiwilligen Probanden herzlich für ihre Unterstützung und große Einsatzbereitschaft bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Torsten und meinen Söhnen für die liebevolle Unterstützung, das stetige Verständnis und die nicht endende Motivation. Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für die wertvollen Ratschläge und die Hilfe vor allem in der finalen Phase der Arbeit. Ohne diesen Rückhalt hätte ich diese Promotion nicht abschließen können.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. K.-J. Bär, Dr. phil. M. Herbsleb, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers