

Effectiviteit van hartritmevariabiliteit-biofeedback als aanvulling bij behandeling van depressie en posttraumatische stressstoornis

K.L. BLASE, A. VAN DIJKE, P.J.M. CLUITMANS, E. VERMETTEN

ACHTERGROND Hartritmevariabiliteitbiofeedback (HRVB) is een non-invasieve behandelwijze waarbij de patiënt verondersteld wordt te werken aan zelfregulatie van een verstoorde N.-vagusfunctie. De behandeling met HRVB is wellicht klinisch relevant bij stressgerelateerde stoornissen, maar wordt weinig toegepast in de reguliere behandeling.

DOEL Onderzoek van effectiviteit van HRVB als mogelijk psychofysiologische aanvulling bij behandeling van angst, depressie en de posttraumatische stressstoornis (PTSS).

METHODE Systematische literatuurstudie met zoektermen 'HRV', 'biofeedback', 'PTSD', 'depression', 'panic disorder' en 'anxiety disorder'.

RESULTATEN De literatuurstudie leverde 789 artikelen op, na evidence-based kritische selectie volgens de GRADE-methode bleven 6 studies die voldeden als gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) en 4 relevante studies over. De RCT's met als controlegroepen treatment as usual en spierontspanningstraining toonden klinisch significante effectiviteit voor HRVB en betere uitkomsten in vergelijking met de controlegroepen na 4-8 weken.

CONCLUSIE Uit deze systematische literatuurstudie bleek dat HRV populair is in de wetenschappelijke literatuur, maar dat HRVB in geringe mate systematisch is onderzocht. De significante uitkomsten van het geringe aantal gerandomiseerde studies wijzen op een mogelijk gunstig effect van HRVB bij zowel PTSS als depressie. Een integratie van HRVB in de klinische praktijk bij een depressiebehandeling en behandeling van PTSS zou kunnen worden overwogen als aanvulling op psychotherapie. Tevens is aan te bevelen nader onderzoek te doen bij grotere groepen, naar het werkingsmechanisme en naar follow-up op langere termijn.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 292-300

TREFWOORDEN depressie, hartcoherentie, HRV-biofeedback, neurofysiologie, N. vagus, PTSS



ARTIKEL



Hartritmevariabiliteitbiofeedback (HRVB) wordt verondersteld een non-invasieve methode te zijn om bij stressgerelateerde stoornissen instabiliteit van het autonome zenuwstelsel (AZS) te detecteren en te beïnvloeden (Berntson e.a. 1997; Martinmaki e.a. 2006; Nunan e.a. 2010; Porges 2011; Van der Kruijs e.a. 2014). Uit systematisch literatuur-

onderzoek blijkt dat er aanzienlijke klachtenreductie lijkt op te treden bij slaapstoornissen, fibromyalgie, astma, revalidatie na hartfalen, chronische pijn, maar ook bij depressieve stoornissen, angststoornissen en posttraumatische stressstoornis (PTSS) (Gevirtz 2013; Schoenberg & David 2014).

Ondanks meer dan 5000 gepubliceerde artikelen over HRV (Nunan e.a. 2010) is het onduidelijk hoe het staat met implementatie van deze kennis. Van deze studies is ongeveer twee derde gericht op HRV als voorspeller van hartfalen (veelal 24-uursmetingen). Onlangs is een meta-analyse gepubliceerd over HRV bij angststoornissen en PTSS (Chalmers e.a. 2014). Een belangrijke mijlpaal was in 1996 het moment dat de Taskforce van de European Society of Cardiology (ESC) met de North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) standaarden voor interpretatie van het HRV-signaal en klinisch gebruik heeft geformuleerd (Taskforce 1996; zie **FIGUUR 1**).

Bij stressgerelateerde stoornissen lijken directe biofeedback en 5-minutenmetingen, zoals de taskforce adviseerde, van belang voor het vaststellen van sympathische overactivering en een ontregelde N.-vagusfunctie als maat van de 'cardiale-vagale controle' (Gevirtz 2010; Porges 2011). Ten grondslag aan deze theorie ligt de veronderstelling dat het AZS een homeostatische functie heeft, waarbij sympathisch en parasympathisch zenuwstelsel afwisselend worden geactiveerd en gedeactiveerd. Het AZS wordt vaak vergeleken met de aansturing van een auto: de sympathische tak is het gaspedaal en de vagale tak de rem. Een toename in vagale activiteit verzorgt een verlaging van de hartslagfrequentie. Een maat voor de wisselwerking van de vagale en sympathische activiteit is de periodieke variatie in opeenvolgende hartslagen, oftewel *heart rate variability* (HRV) (Goedhart 2007). In **FIGUUR 1** wordt uitgelegd waaruit het HRV-patroon is opgebouwd.

HRV wordt gezien als marker van de efficiency van neurale feedbackmechanismen en kan worden beschouwd als een index voor individuele veerkracht: hoe beter dit neurale zelfstuuringsmechanisme is georganiseerd, hoe beter de veerkracht (Porges 2011). Langdurige stress kan leiden tot verstoring van deze stabiele situatie van de N.-vagusfunctie en daarmee ook van het HRV-patroon. Van verschillende kanten wordt gepleit om lichaamsgerichte therapieën in te zetten om veranderingen in de psychofysiologie te ondersteunen (Vander Kolk 2007; Van Dijke 2012; Lanius e.a. 2010). Bekend is dat traumatische gebeurtenissen kunnen leiden tot complexe veranderingen in iemands psychofysiologie, waaronder een verhoogde hartslag, lagere HRV, lagere baroreceptorgevoeligheid, verhoogde bloeddruk en specifieke respons op stresssituaties (Carney e.a. 2000; Cohen e.a. 2000). Het disfunctioneren van het AZS bij patiënten met PTSS kan worden gekarakteriseerd door een overactief sympathisch zenuwstelsel (*hyperarousal*) of ineffektieve parasympathische activiteit (zogenaamde 'beschadigde' ontspanningsrespons). De HRVB geeft deze patiënten gelegenheid om de disregulatie zelf te normaliseren.

AUTEURS

KEES BLASE, medisch fysicus, andragoloog en neurobioloog, Landelijk Centrum Stressmanagement, docent RINO Noord Holland en Opleidings- en innovatiecentrum HartFocus.

ANNEMIEK VAN DIJKE, klinisch (neuro)psycholoog/psychotherapeut, universitair hoofddocent Klinische psychologie, VU, Amsterdam. senior onderzoeker, Yulius Academie, medisch manager, COLK-Yulius.

PIERRE J.M. CLUITMANS, universitair hoofddocent Medische signaalbewerkingssystemen, TU Eindhoven, Kempenhaeghe, Centrum voor Epilepsie en Slaapproblemen.

ERIC VERMETTEN, psychiater, kolonel-arts, hoogleraar, Leids Universitair Medisch Centrum, Arq Psychotrauma Expert Groep, Onderzoekscentrum Militaire GGZ, Ministerie van Defensie.

CORRESPONDENTIEADRES

Kees Blase, Oud Loosdrechtsedijk 78, 1231 NC Loosdrecht.
E-mail: k.blase@hartfocus.nl

Strijdige belangen: Blase is werkzaam bij Opleidings- en Innovatiecentrum HartFocus en Landelijk Centrum Stressmanagement, die zijn betrokken bij opleidingen en trainingen in HRVB.

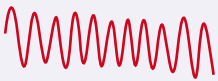


Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-9-2015.

Houtveen e.a. (2012) plaatsten eerder in dit tijdschrift vraagtekens bij het werkingsmechanisme, hoewel zij de therapeutische werkzaamheid van HRVB niet ter discussie stelden. Houtveen e.a. vonden echter slechts één studie die aan de eis van RCT met plausibel placebo voldeed (Sherlin 2009). Dit was voor ons mede aanleiding om een systematisch literatuuronderzoek naar de effectiviteit van HRVB uit te voeren. Met deze studie willen wij vooral bijdragen aan wetenschappelijke onderbouwing van deze in verschillende Nederlandse ziekenhuizen en klinieken toegepaste HRVB-methode, waarin de patiënt zelf een bijdrage levert aan behandeling en preventie van depressie en aan traumagerelateerde psychofysiologie.

METHODE

Wij verrichtten een systematische literatuurstudie in PubMed en Web of Science in juni 2014 met *evidence-based critical review* op basis van de GRADE-methode (GRADE; BMJ 2004). Zoektermen waren: 'HRV' (en synoniemen) gecombineerd met 'PTSD', 'combat disorder', 'depression', 'depressed mood', 'sadness', 'anxiety', 'panic disorder'. Artikelen werden

FIGUUR 1 Opbouw van een HRV-patroon, ofwel tachogram en uitleg van HRVB

Oscillator	Frequentie	Functie	Proces
1. Primaire oscillator ADEMEN <i>Respiratory sinus arrhythmia</i> (RSA)	HF = <i>high frequency</i> 0,15-0,40 Hz 	'Vagal brake': remmen van sympathicus door de N. vagus, gefaciliteerd door uitademing	RSA is de cyclische verandering van het hartritme door intrathoracale drukwisselingen ten gevolge van het adempatroon: bij uitademing vertraagt het hartritme, bij inademing versnelt het.
2. Secundaire oscillator BAROREFLEX	LF = <i>low frequency</i> 0,04-0,15 Hz 	Baroreceptoren zenden info naar sinusknop om homeostase in bloeddruk te realiseren	Afwisselend verwijden en vernarrowen van aorta en carotiden. Als bloeddruk afneemt, zenden baroreceptoren signaal om hartritme te versnellen
3. Tertiaire oscillator VASCULAIR RITME	VLF = <i>very low frequency</i> 	Activering sympathisch zenuwstelsel	Spieractiviteit en mentale activiteit gaan samen met activering sympathisch zenuwstelsel

Het HRV-patroon heeft veelal een onregelmatig karakter en bestaat uit de som van drie oscillatieprocessen: ademen (1), baroreflex (2) en vasculair ritme (3), gedefinieerd in de frequenties HF, LF en VLF. De primaire oscillatie (HF) wordt algemeen geaccepteerd als maat voor *cardiac vagal outflow*, oftewel de activiteit van de N. vagus (Sandercock e.a. 2005).

De LF-component zal dominant aanwezig zijn, wanneer het lichaam in een 'veilige' modus verkeert, er is dan balans tussen het sympathisch en parasympathisch deel. Iedereen heeft zijn/haar eigen resonantiefrequentie, tussen 0,05 en 0,12 Hz (Lehrer e.a. 2000; Lehrer & Gevirtz 2014). Bij HRVB wordt de patiënt getraind om een verstoorde balans van het autonome zenuwstelsel te herstellen, en de LF-component te verstevigen. Dit gebeurt door zelf synchroniseren van de oscillatiesystemen van baroreflex en adem. Getraind wordt te ademen in de resonantiefrequentie door hart- en ademritme in resonantie te brengen, het tempo van de natuurlijke oscillatiefrequentie van de baroreflex (Porges 2011). Om deze ademhartritmeresonantie te bewerkstelligen zijn verschillende methoden ontwikkeld:

- Lehrer-protocol, om de resonantiefrequentie te vinden, oefenen via begeleide ademhaling;
- biofeedbackapparatuur, waarbij hartritme op het scherm zichtbaar is en waar ademritme kan worden afgestemd op het hartritme (Stress-Eraser) of op persoonlijk in te stellen ademritme (o.a. Balance Manager, Stressball, CardioSenseTrainer, Infinity) of op een vast ritme van 0,1 Hz (EmWavePC);
- slowbreathing (langzaam ademen in frequentie van ongeveer 6 ademhalingen per minuut), of in de resonantiefrequentie;
- volgen van een adembegeleider in gewenste resonantiefrequentie op smartphone (bijv. Respiroguide Pro).

handmatig door één persoon gescreend op titel en samenvatting. Dit leverde een totaal op van 789 artikelen; 305 hiervan konden worden gecategoriseerd onder angst, 439 onder depressie en 45 onder PTSS.

Alle artikelen werden door twee personen (KLB, EV) beoordeeld aan de hand van de GRADE-criteria. De GRADE-beoordeling is gebaseerd op beoordeling van relevantie en validiteit, bepaald door studieopzet, gebruik van standaardprotocollen, dubbelblindheid, uitkomstmaten, startmeting, en ontbrekende gegevens. Dit resulteerde in 13 studies bij PTSS, 15 bij angst en 20 bij depressie.

In tweede instantie werden deze artikelen door twee personen (KLB, EV) volledig gelezen en op in- en exclusie beoordeeld. Als inclusiecriteria werden gehanteerd: HRVB als interventie, klinische behandeling van stoornissen, volwassenen. Exclusiecriteria waren: observationele stu-

dies (HRV als meetinstrument), experimenten met angst bij personen zonder psychische klachten, kinderen en andere talen dan Engels en Duits. Tevens werden uit de literatuurlijsten artikelen geselecteerd die binnen de inclusiecriteria konden vallen. Dit reduceerde het aantal HRVB-studies verder tot 4 studies bij PTSS, 6 bij depressie en geen goede studies over angststoornissen. Vervolgens werd dit resultaat vergeleken met een recent overzicht van Gevirtz (2013) en Schoenberg en David (2014), wat geen nieuwe studies opleverde.

Geselecteerde artikelen werden onafhankelijk beoordeeld op relevantie en validiteit met gestandaardiseerde criteria en in consensus besloten we welke studies we zouden gebruiken (zie **TABEL 1**). Zes RCT's werden gebruikt om antwoord te geven op de vraag naar effectiviteit van HRVB-behandeling.

TABEL 1 Studies naar effect van hartritmevariabiliteitbiofeedback (HRVB) voor aanvullende behandeling bij posttraumatische stressstoornis (PTSS) en depressie

Eerste auteur jaar	Relevantie			Resultaat								Validiteit				
	opzet RCT/CCS/SGT	n	domein	setting	duur	schaal	pre	post	reductie exp	reductie cntr	signif. p pre-post	signif. p exp-cntr	blind	uitkomst	start	uitval
Zucker 2009	RCT	38	PTSS	1 ^e lijn	4 wk d	PCL	52,6	38,6	27%	18%	< 0,05	0,32 (ns)	+	+	+	+
	HRVB vs PMR					BDI-II	26,4	12,3	53%	24%	< 0,05	0,001				
Tan 2011	RCT	20	PTSS	Veteran hosp	8 wk d	PCL-S	64,8	54,4	16%	2%	< 0,05	0,135 (ns)	+	+	+	+
	HRVB vs TAU					CAPS	86,4	71,2	18%	9%	< 0,001	0,266 (ns)				
Rene 2011	RCT	46	Depressie	1 ^e lijn	4 wk d	BDI-II	35,0	7,8	78%	44%	< 0,005	0,006	+	+	+	30%
	HRVB vs PMR															
Chaudhri 2008	RCT HRVB+ DBT vs sertraline	60	Depressie	UMC	12 wk d	BDI-II	31,0	7,5	76%	29%	< 0,001	< 0,05	+	+	+	11%
						DERS	123,1	64,2	48%	8%	< 0,001	< 0,001				
Patron 2013	RCT	26	Depressie na infarct	UMC	2 wk d	CES-D	15,3	8,9	42%	1%	0,02	< 0,05	-	+	+	15%
	HRVB vs TAU															
Lande 2010	RCT	39	PTSS	Veter. hosp	3 wk	PCL	64,2	52,2	18%	-	< 0,01	0,38 (ns)	-	+	+	+/-
	HRVB vs TAU															
Karavidas 2008	SGT	11	Depressie	UMC	10 wk	BDI	26,0	12,5	52%	-	< 0,001	-	-	+	+	+
	HRVB vs gezond															
Siepman 2008	HRVB vs gezond	38	Depressie	UMC vs stud	4 wk o	BDI	21,5	5,5	74%	-	< 0,05	< 0,05	-	+/-	+	+
Ginsberg 2010	CCS	10	PTSS	2e lijn	4 wk	ATTN	54,9	59,0	8%	-	< 0,05	-	-	-	+	+
Beckham 2013	SGT	15	PPD	UMC	2d	STAI	13,9	11,53	17%	-	< 0,001	-	-	+	+	+

RCT: randomized controlled trial; SGT: single group trial; CCS: patiënt-controlestudie; PMR: progressive muscle relaxation; DBT: dialectical behavioral therapy; d: dagelijks; o: om de dag (3x per week); PPD: postpartumdepressie; univ.hos: universitair hospitaal; BDI: Beck Depression Inventory; PCL: PTSD CheckList; CAPS: Clinical Administered PTSD Scale; CES-D: Centre Epidemiological Study-Depression; DERS: Difficulty in Emotion Regulation Scale; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; ATTN: aandachtstekort; exp = experimentele groep; cntr = controlegroep; uitkomst = uitkomstmaat

HRVB bij depressie

Een eerste RCT (Rene e.a. 2011) vond plaats bij vrouwen met een depressieve stoornis in een poliklinische setting. Het betrof een project van een overheidsdienst en was gericht op zelfredzaamheid en ondersteuning bij het vinden van een baan. Zowel in de HRVB-groep ($n = 20$) als in de controlegroep ($n = 26$) ontving de helft antidepressiva, en dit werd constant gehouden. De HRVB-groep trainde dagelijks 20 minuten in resonant ademen met de mobiele *stress-eraser* waar op een lcd-schermje het hartritme patroon zichtbaar was. Door uit te ademen wanneer het hartritme daalt en in te ademen wanneer het hartritme stijgt, komt men automatisch in de resonantiefrequentie. De controlegroep kreeg opdracht dagelijks 20 minuten naar een ontspannings-cd te luisteren, volgens de progressieve spierontspanningsmethode (PMR; Linehan 2005).

Deze studie liet in de HRVB-groep een reductie op de *Beck Depression Inventory* (BDI-depressieschaal) zien van 35,0 (SD 8,0) naar 17,5 (SD 12,6) in de eerste 4 weken; na 8 weken was deze verder gedaald naar 7,8. Bij de controlegroep werd een kleinere reductie gemeten van 30,0 (SD 10,2) naar 12,2 (SD 11,3) in 8 weken. Het groepseffect in de vergelijking HRVB en PMR was significant ($p = 0,006$).

Acht andere schalen werden gebruikt waaronder de *Likely to Seek Employment* (LSE). De score op deze schaal steeg met 52% bij de HRVB-groep van 1,4 (SD 1,1) naar 1,8 (SD 0,9) en na 8 weken naar 2,1 (SD 0,8). De bereidheid naar werk te zoeken was sterk toegenomen. Bij de groep die ontspanningsoefeningen deed, was er op de LSE-schaal een daling van 1,4 (SD 1,2) naar 1,2 (SD 1,2).

Patron e.a. (2013) rapporteerden over een enkelblinde RCT bij patiënten met een depressie die een hartoperatie hadden ondergaan. De 26 proefpersonen werden gerandomiseerd verdeeld in een HRVB-groep en een groep die gebruikelijke behandeling kreeg (*treatment as usual*; TAU); deze laatste bestond uit dagelijkse sessies en groepsactiviteiten met stress- en gewichtsmanagement en stoppen met roken volgens de richtlijnen van American Heart Association en American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Twee weken lang trainden patiënten HRVB als aanvulling op de TAU. Ze gebruikten Infinity biofeedbackapparatuur, waarmee ze eenmaal per dag gedurende 3 x 15 minuten lang het tachogram (HRV-patroon) volgden met hun adem om in hun resonantiefrequentie te komen. Voor en na training werden HRV-patronen gemeten en vragenlijsten afgenomen, o.a. de *Center for Epidemiological Study of Depression* (CES-D)-schaal.

Bij HRVB werd in twee weken tijd een significante reductie in de CES-D-score gemeten van 15,3 (SD 11,2) naar 8,9 (SD 4,5) ($p = 0,02$). Bij de controlegroep werd geen significante

reductie gemeten: van 11,8 (SD 6,9) naar 11,7 (SD 7,8). Ook het groepseffect tussen de HRVB- en de TAU-groep was significant ($p < 0,05$).

Een derde onderzoek was gericht op behandeling bij 60 patiënten met een ernstige depressie na een myocardinfarct (Chaudhri 2008). De experimentele groep oefende 7 weken lang dagelijks 20 minuten met de stress-eraser en nam daarnaast wekelijks deel aan dialectische gedragstherapie, waarin *mindfulness*, stresstolerantie-oefeningen en emotieregulatievaardigheden aan de orde kwamen. Tevens werd sertraline voorgeschreven. De controlegroep ontving alleen sertraline. Er werd een reductie van 76% op de BDI-schaal gemeten, van 30,9 naar 7,5, terwijl in de controlegroep 29% reductie werd gemeten, van 30,5 naar 22,0.

HRVB en PTSS

Hoewel er veel onderzoek is verricht naar de relatie tussen PTSS en HRV, werd de eerste RCT bij PTSS met HRVB pas in 2007 uitgevoerd (Zucker e.a. 2009). Tijdens deze studie met 38 proefpersonen werd HRVB vergeleken met een controleconditie met progressieve spierrelaxatie (PMR). Patiënten werden na randomisering in twee groepen ($n = 19$) verdeeld, gelijkwaardig in ernst van de symptomen, sekse en medicatiegebruik en geblindeerd ten aanzien van de hypothese. Eén groep kreeg HRV-training gedurende 4 weken met de stress-eraser. Het protocol schreef oefeningen van 20 minuten dagelijks voor. Zowel dagelijkse puntenscores als oefentijd werden in de biofeedbackapparatuur opgeslagen. De controlegroep oefende ook dagelijks 20 minuten 4 weken lang in PMR. Hierin werd naar ontspanningsinstructie geluisterd.

Een significant effect werd gemeten met $p = 0,001$. Bij groepsanalyse bleek het effect voor de HRV-groep significant ($p = 0,038$) en voor de PMR-groep geen significantie ($p = 0,973$). Door het zelf dagelijks trainen met HRVB werd een reductie van 53% op de BDI-schaal gerealiseerd van matige depressie (26,4; SD 8,0) naar depressie in remissie (12,3; SD 8,0). Bij PMR was een reductie van 25% opgetreden van matige naar lichte depressie (van 26,0; SD 11,1) naar 19,5; SD 11,8).

Behalve de BDI werd ook de scorelijst voor posttraumatische stress gemeten, de PTSD *CheckList* (PCL). Bij HRVB werd een daling van 27% gemeten, van 52,6 (SD 11,9) naar 38,5 (SD 10,0), bij PMR werd 18% daling gemeten, van 53,8 (SD 10,2) naar 44,3 (SD 13,6). Bij de PCL-scores was geen sprake van significantie ($p = 0,32$), volgens de onderzoekers omdat het aantal proefpersonen te klein was. Als secundaire uitkomst werd er bij de HRVB significante reductie van slaapproblemen gezien.

In een tweede RCT onderzocht men naast fysiologische metingen via HRV tevens de *Clinician Administered PTSD Scale* (CAPS) naast de PCL (Tan e.a. 2011). Drie groepen werden

geformeerd. Er werden 20 patiënten met PTSS gerandomiseerd over twee groepen, één groep ($n = 10$) kreeg TAU plus HRVB en de controlegroep ($n = 10$) kreeg alleen TAU. TAU betrof het programma voor traumaherstel van het US Department of Veteran Affairs (MEDVAMC). Een derde groep van 10 veteranen was een groep zonder PTSS-symptomen.

De HRVB-groep kreeg gedurende 8 weken een wekelijkse sessie van 30 minuten volgens het protocol van Lehrer (2000). Daarin werd van iedereen met HRVB de persoonlijke resonantiefrequentie vastgesteld (4,5, 5,0, 5,5 of 6,0 ademhalingen per minuut) en werd als instructie gegeven langzaam en in resonantiefrequentie te ademen, waarbij de uitademing langer was dan de inademing om hyperventilatie te voorkomen. Iedere deelnemer oefende dagelijks gedurende 2 x 20 minuten. Uit eerder onderzoek met dit protocol, bij patiënten onder stress, bleek dat de hartslagvariabiliteit toenam, evenals de veerkracht van het baroreceptorsysteem (Vasschillo 2011).

De PCL-S-score daalde 16%, van gemiddeld 64,8 (SD 7,4) naar 54,4 (SD 11,5) en liet significantie zien ($p = 0,035$). Ook de CAPS-score daalde significant met 18% van gemiddeld 86,4 (SD 19,3) naar 71,2 (SD 18,5) met $p < 0,001$. Bij de TAU-groep werd geen significante reductie gemeten: 9% (van 89,1 naar 80,8) in de CAPS-scores en slechts 1,6% reductie (van 62,7 naar 61,7) bij de PCL-S-vragenlijst. De patiënten met PTSS rapporteerden tevredenheid (8 op een schaal van 1-10) en meer dan de helft gaf aan door te willen gaan met dagelijks ademen in de resonantiefrequentie, en dit toe te passen in stressvolle situaties.

In deze studie werd significantie ($p < 0,001$) gemeten vanuit de hypothese dat veteranen met PTSS een lagere hartritmevariatie zouden hebben dan degenen zonder PTSS. Uit de meting resulteerde een reductie van 65% in vergelijking tot de controlegroep.

In de derde RCT werden 39 veteranen uit Irak en Afghanistan verdeeld over een controlegroep en een HRVB-groep die biofeedback kreeg naast de gebruikelijke behandeling van individuele en groepstherapie en medicatie (Lande e.a. 2010). Gedurende drie weken werd 2 maal per week 20 minuten geoefend met biofeedbackapparatuur (FreezeFramer), waarbij op een computerscherm een adembegeleider met vaste frequentie van 0,1 Hz sturend was. In- en uitademing waren beide even lang.

De resultaten waren teleurstellend. Er was weliswaar significantie op de PCL-schaal bij de meting over de tijdsperiode (pre-post: $F(1,36) = 12,0$; $p < 0,010$, maar er was geen significant verschil tussen de gemiddelde PCL-score van de biofeedback- en de controlegroep. In de discussie stelden de onderzoekers dat de beperkte tijdsduur van de biofeedbacktraining de vermoedelijke oorzaak was van de beperkte resultaten. Alle andere in dit literatuuronderzoek

beschreven studies werkten met een design met trainen in de persoonlijke resonantiefrequentie.

DISCUSSIE

Uit deze systematische literatuurstudie blijkt dat steeds meer naar HRV verwezen wordt in stressgerelateerde wetenschappelijke literatuur, maar dat HRVB slechts in geringe mate systematisch is onderzocht voor depressie en PTSS. Op het gebied van angststoornissen werd geen studie gevonden die aan de stringente voorwaarden voor inclusie voldeed.

De beschreven studies tonen aan dat er enige effectiviteit is voor HRVB bij patiënten met PTSS en patiënten met een depressieve stoornis. Bij 4 van de 6 RCT's werden significante resultaten gemeten bij de experimentele groep versus de controlegroep. Waar de significantie in de RCT's niet werd bereikt, was dit mogelijk toe te schrijven aan een te klein aantal patiënten (Tan e.a. 2011) en het werken met biofeedbackapparatuur met een vaste resonantiefrequentie (Lande e.a. 2010).

Alle drie de RCT's waarin met de BDI-depressieschaal werd gemeten, toonden consistent significante effecten, zowel in vergelijking met een controlegroep als bij de pre-post-meting na minimaal 4 weken behandeling.

Hoewel het kleine studies betreft, leveren deze een sterke aanwijzing voor de toegevoegde waarde van HRVB bij huidige behandelingen volgens de richtlijn. De reductie bij depressieonderzoeken op de BDI-schaal was 77% (HRVB) versus 37% (controlegroep) en bij PTSS-onderzoek 53% (HRVB) versus 24% (controlegroep), hetgeen voor beide klinisch relevant is.

De drie metingen met de PCL-schaal voor PTSS leveren alle drie klinisch relevante reductie op de PCL-schaal in vergelijking tot controlegroepen (gemiddeld 20% reductie tegenover 10%), maar met p-waarden in de buurt van 0,2 (dus niet significant). De onderzoeken met HRV-biofeedbackapparatuur met een vaste adembegeleider van 0,1 Hz (Beckham e.a. 2013; Ginsberg e.a. 2010; Lande e.a. 2010) leverden geringere reductie (resp. 18,8 en 17%) vergeleken bij de biofeedbackapparatuur waarbij steeds de persoonlijke resonantiefrequentie uitgangspunt was. Overigens werden twee van deze onderzoeken qua opzet en validiteit in een lagere klasse gekwalificeerd. De biofeedbackapparatuur met persoonlijke instelling van de resonantiefrequentie (Infinity, stress-eraser, stressball) leverde gemiddeld 68% reductie op de BDI en 22% op de PCL-schaal.

Beperkingen

Een eerste beperking van de onderzochte studies zijn dat er gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek uitgevoerd werd met kleine groepen van 20-60 proefpersonen per

studie en in totaal 229. Daarom is het interessant dat er met deze kleine groepen toch reeds significante resultaten zijn behaald.

Een tweede beperking is echter dat bij depressiestudies patiënten onderzocht werden die in de Nederlandse ggz wellicht minder representatief zijn (aangezien het o.a. depressie na hartinfarcten betreft).

Een derde beperking is dat er slechts follow-upmetingen zijn gedaan tot 10 weken (Karavidas 2008) en 12 weken (Chaudri 2008) en geen follow-up werd uitgevoerd na 6 maanden of een jaar.

Aanbevelingen

Bij de geselecteerde studies werden na 4 weken dagelijks oefenen verbeteringen gemeten, maar na 8 weken namen deze verbeteringen verder toe. Dit pleit voor een protocol waarbij HRVB ten minste 8 weken wordt beoefend. Op basis van deze gegevens is het natuurlijk interessant welke van de protocollen het meest aansluit in een ambulante of klinische setting. Zo zijn protocollen met de stress-eraser gedefinieerd als 3 maal daags 10 minuten. Met het protocol van Lehrer is dit 2 maal per dag gedurende 20 minuten en met de stressball wordt 25 minuten per dag getraind. Het lijkt aan te bevelen dat bij deze indicaties de HRVB kan worden geïntegreerd met psychotherapie.

Dat stimuleren van de N. vagus een antidepressief effect heeft, wordt wel algemeen erkend (Rush 2002). Op welke manier dit het effectiefst kan, is nog onvoldoende duidelijk. Voor depressie is er enig bewijs dat de HRV bij mensen met ernstige depressie significant lager is dan bij personen zonder depressie, evenals bij mensen die antidepressiva gebruiken (Licht e.a. 2009). Hoe ernstiger de depressie, hoe

lager de vagale activiteit (Agelink e.a. 2002). Er is een directe relatie tussen de ernst van depressie en modulatie van de cardiovasculaire activiteit (Carney e.a. 2000; Musselman 1998; Nahshoni 2001; Udupa 2007).

CONCLUSIE

Onze literatuurstudie laat zien dat het te overwegen kan zijn om bij PTSS en bij lichte, matige en ernstige depressieve klachten behandeling van disregulatie van het autonome zenuwstelsel via HRVB te integreren in de behandeling. Er is sterke groei in het aantal methoden en draagbare apparaten en ook in software en apps. Het is van belang dat een goede standaard wordt gerealiseerd en dat kwalitatief onderzoek wordt gedaan naar effectiviteit van de vaak als veelbelovend voorgestelde apparatuur of apps. Met name onderzoek naar follow-up op langere termijn is relevant en zoals dit literatuuronderzoek laat zien, zijn er nog weinig onderzoeken naar effectiviteit van HRVB met grote groepen. Nader onderzoek zou het ook mogelijk maken dat de werking van HRVB om het autonome zenuwstelsel in balans te brengen begrepen zou kunnen worden, o.a. in samenhang met hormonale mechanismen.

Ten slotte is het de moeite waard te investeren in implementatieonderzoek op dit terrein, aangezien HRVB een niet-farmacologische en non-invasieve interventie is die ter ondersteuning van de behandeling van psychische klachten geïmplementeerd zou kunnen worden in de praktijk van de ggz. Het is niet ondenkbaar dat HRVB een plaats zou kunnen krijgen in de eerste lijn. Dat patiënten zelf actief kunnen meewerken aan verbetering van hun klachten is een belangrijke therapeutische en mogelijk preventieve factor.

LITERATUUR

- Agelink M, Boz C, Ullrich J. Relationship between major depressive disorder and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002; 113: 139-49.
- Beckham J, Greene TB, Melzer-Brody SM. A pilot study of HRVB therapy in the treatment of perinatal psychiatry inpatient unit. *Arch Womens Ment Health* 2013; 16: 1.
- Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P. HRV: origins, methods and interpretive caveats. *J Psychophysiol* 1997; 34: 623-48.
- Carney RM, Freedland KE, Skala EA, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000; 62: 639-47.
- Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, Kemp AH. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability. *Front Psychiatry* 2014; 5: 80.
- Chaudri P. The effects of cardiorespiratory biofeedback and dialectical behavioral skills training with sertraline on post myocardial infarction major depression and low heart rate variability [proefschrift]. San Diego: Alliant University; 2008.
- Cohen HJ, Benjamin J, Matar MA, Kaplan Z. Autonomic dysregulation in panic disorder and in posttraumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or attacks. *Psychiatry Res* 2000; 96: 1-13.
- Dijke A van. Dysfunctional affect regulation in borderline personality disorder and in somatoform disorder. *Eur J of Psychotraumatol* 2012; 3: 10.3402/ejpt.v3i0.19566.
- Gevirtz R. The promise of heart rate variability biofeedback: evidence-based application, *Biofeedback* 2013; 41: 110-20.

- Gevirtz R. Autonomic nervous system markers for psychophysiological, anxiety and physical disorders. *Integr Neurosci Personalized Medicine* 2010; 164-80.
- Ginsberg JP, Berry ME, Powell DA. Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Altern Ther Health Med* 2010; 16: 52-60.
- Goedhart A. Comparison of time and Frequency domain measures of RSA in ambulatory recordings. *Psychophysiology* 2007; 44: 203-15.
- GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
- Houtveen JH, Hornsveld HK, van Trier J, van Doornen LJP. Vraagtekens bij het werkingsmechanisme van slow-breathing en hartcoherentietraining. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 879-88.
- Karavidas MK. Heart rate variability biofeedback for major depression. *Biofeedback* 2008; 36: 18-21.
- Kolk B vander. Clinical implications of neuroscience research in PTSD. *Psychobiology of posttraumatic stress disorders. Ann New York Acad Sci* 2006; 1071: 277-93.
- Kolk B vander, Roth S, Pelcovitz D. Disorders of extreme stress: the empirical foundation of a complex adaptation to trauma. *J Trauma Stress* 2005; 18: 389-99.
- Kruijjs SJM vander, Langereis G, Cluitmans PJ, Feijs LMG. Neurophysiological correlates of dissociative symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 174-9.
- Lande RG, Williams LB, Marin ML. Efficacy of biofeedback for post-traumatic stress disorder. *Complement Ther med* 2010; 18: 256-9.
- Lanius R, Vermetten E, Pain C. The hidden epidemic; the impact of early life trauma on health and disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
- Lehrer P, Vasschillo E, Vasschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000; 25: 177-91.
- Lehrer P, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol* 2014; 5: 756.
- Licht CMM, de Geus E, van Dijk R, Penninx B. Association between major depressive disorder and HRV in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry* 2009; 65: 1358-67.
- Linehan M. Track 7: Long progressive muscle relaxation. Putting your worries on a shelf (compact disc). Seattle: Behavioral tech; 2005.
- Martinmaki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ* 2006; 290: H640-7.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Epidemiology, biology and treatment. Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-92.
- Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Weizmann A. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 129-34.
- Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, Picton P. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J* 2005; 149: 1137.
- Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short term heart rate variability in healthy adults. *Pace-Pacing Clin Electrophys* 2010; 33: 1407-17.
- Patron E, Benvenuti GF, Palomba D. Biofeedback assisted control of RSA as a biobehavioral intervention for depressive symptoms in patients after cardiac surgery: a preliminary study. *Appl Psychophysiol Biof* 2013; 38: 1-9.
- Porges SW. The polyvagal theory; neuropsychological foundations of emotions, attachment, communication and selfregulation. New York/Londen: Norton; 2011.
- Rene R, Gevirtz R, Muench F, Birkhead E. The efficacy of a portable heart rate variability feedback device in conjunction with mental health treatment of clients with major depressive disorder enrolled in a county welfare-to-work program. San Diego: Alliant University; 2011.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB Hussein. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 276-86.
- Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 433-9.
- Schoenberg PL, David AS. Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2014; 39: 109-35.
- Siepman M, Aykac V, Unterdorfer J, Mueck-Weymann M. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008; 33: 195-201.
- Tan G, Dao TK, Gevirtz. Heart rate variability and posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011; 36: 27-35.
- Taskforce of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
- Udupa K, Sathyaprabha N, Kishore KR. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord* 2007; 100: 137-41.
- Yeragani VK, Pohl R. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1991; 37: 35-46.
- Zucker TL, Samuelson KW, Muench F, Gevirtz RN. The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009; 34: 135-43.

SUMMARY

Efficacy of HRV-biofeedback as additional treatment of depression and PTSD

K.L. BLASE, A. VAN DIJKE, P.J.M. CLUITMANS, E. VERMETTEN

BACKGROUND Heart rate variability biofeedback (HRVB) is a non-invasive treatment in which patients are assumed to self-regulate a physiological dysregulated vagal nerve. Although the therapeutic approach of HRVB is promising in various stress-related disorders, it has only been offered on a regular basis in a few mental health treatment settings.

AIM To analyse the efficacy of HRV biofeedback as an additional psychophysiological treatment for depression and PTSD.

METHOD Systematic review with search terms HRV, biofeedback, PTSD, depression, panic disorder and anxiety disorder.

RESULTS Our search of the literature yielded 789 studies. After critical appraisal using the GRADE method, we selected 6 randomised controlled trials (RCTs) and 4 relevant studies. The RCTs with control groups 'treatment as usual' and muscle relaxation training revealed significant clinical efficacy and better results than control conditions after 4 to 8 weeks training.

CONCLUSION Although this systematic review shows the popularity of HRV in literature, it does not indicate that HRVB really has been reviewed systematically. Significant outcomes of this limited number of randomised studies indicate there may be a clinical improvement when HRVB training is integrated into treatment of PTSD and depression, particularly when this integration procedure is combined with psychotherapy. More research needs to be done with larger groups and further efforts are needed to integrate HRVB into treatment of stress-related disorders in psychiatry. Future research also needs to focus on the psychophysiological mechanisms involved.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 292-300

KEY WORDS anxiety, depression, HRV, HRV-biofeedback, neurophysiology, PTSD, psychophysiology, vagal tone