

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Veränderungen der Serumkonzentration des Interleukin-10 infolge Stressinduktion
mittels des Trier Social Stress Test bei Menschen mit Panikstörung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Thomas Tittel
aus Dresden

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung.....	1
2 Theoretische Grundlagen und Literaturdiskussion.....	4
2.1 Panikstörung mit und ohne Agoraphobie.....	4
2.1.1 Störungsbild und Klassifikation.....	4
2.1.1.1 Panikattacke.....	4
2.1.1.2 Panikstörung.....	6
2.1.1.3 Agoraphobie.....	9
2.1.2 Epidemiologie, Verlauf und Prognose.....	13
2.1.3 Ätiopathogenetische Erklärungsmodelle.....	14
2.1.3.1 Lerntheoretische Modelle.....	15
2.1.3.2 Kognitive und psychophysiologische Modelle.....	17
2.1.3.3 Neuroanatomisches Panikmodell.....	19
2.1.4 Risikofaktoren.....	21
2.1.4.1 Genetische Aspekte.....	21
2.1.4.2 Umweltbezogene und sonstige Risikofaktoren.....	22
2.2 Stress und seine physiologischen und pathophysiologischen Effekte.....	25
2.2.1 Stress.....	25
2.2.2 Die physiologische Stressreaktion.....	26
2.2.2.1 Die Sympathicus-Nebennierenmark-Achse.....	29
2.2.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.....	31
2.2.3 Zytokine als regulatorische Elemente im Rahmen der Stress- und Immunreaktion.....	37
2.2.3.1 Interleukin-10 und seine funktionelle Bedeutung.....	38
2.2.3.2 Wechselwirkungen ausgewählter Zytokine mit der HPA-Achse und deren Bedeutung unter psychosozialen Stress	42

2.3 Besonderheiten der Stressantwort bei Panikstörung.....	45
2.3.1 HPA-Achse.....	45
2.3.2 Interleukin-10 und andere Zytokine.....	46
2.3.3 Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität.....	47
2.4 Ableitung der Fragestellung.....	49
3 Material und Methoden.....	52
3.1 Die Stichprobe.....	52
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppe.....	52
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe.....	52
3.1.3 Stichprobenbeschreibung.....	53
3.2 Studiendesign und Verfahrensweise.....	56
3.3 Instrumente zur Datenerhebung.....	60
3.3.1 Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID).....	60
3.3.2 Der Trier Social Stress Test (TSST).....	61
3.3.3 Das Fragebogenset.....	63
3.3.3.1 Panik- und Agoraphobieskala (PAS).....	63
3.3.3.2 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV).....	65
3.3.3.3 Symptom-Checkliste (SCL-90-R).....	66
3.3.3.4 Perceived Stress Scale (PSS).....	68
3.3.3.5 Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	69
3.3.3.6 State-Trait-Angstinventar (STAI).....	69
3.3.3.7 Primary Appraisal Secondary Appraisal (PASA).....	70
3.3.3.8 Visuelle Analogskala (VAS).....	71
3.3.4 Blutprobengewinnung und -analyse.....	72
3.3.5 Messung und Analyse der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität....	74
3.4 Statistische Analyse.....	77
4 Ergebnisse.....	79
4.1 Baseline-Vergleich.....	79
4.2 Erfassung psychologischer Symptome mittels Fragebogenset.....	85
4.3 Vergleich der Reaktivität des Serumcortisols.....	89
4.4 Vergleich der Reaktivität des Interleukin-10.....	92

4.5 Reaktivität der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität.....	96
4.5.1 Beschreibung der Stichprobe zur Auswertung der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität.....	96
4.5.2 Erfassung des Herzfrequenzverlaufes und der Herzfrequenzvariabilität..	97
5 Diskussion.....	103
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	103
5.2 Methodische Diskussion.....	107
5.3 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur.....	110
5.4 Klinische Implikation.....	118
5.5 Stärken und Limitationen des Forschungsprojekts.....	121
5.6 Ansätze für weiterführende Forschung.....	123
6 Zusammenfassung.....	125
Literaturverzeichnis.....	127
Danksagung.....	184
Lebenslauf.....	185

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACQ	Agoraphobic Cognitions Questionnaire
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon = Corticotropin
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AKA	Arbeitskreises Angstforschung
AKV	Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung
ANOVA	univariate Varianzanalyse
ANCOVA	Kovarianzanalyse
APA	American Psychiatric Association
bcl-2	B-cell lymphoma 2
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
BSQ	Body Sensations Questionnaire
bzw.	beziehungsweise
CBG	Corticosteroid binding globulin
CD	Cluster of Differentiation
CRH	Corticotropin-releasing Hormon = Corticoliberin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage, Textrevision
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	und andere
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
G _s -Protein	spezielles Guanosintriphosphat-bindendes Protein, welches u. a. die Aktivierung der Adenylatzyklase bewirkt
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GSI	Global Severity Index
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRP	horseradish peroxidase
hs-IL-10	High-sensitive-Interleukin-10

ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IL	Interleukin
IFN γ	Interferon γ
IgE	Immunglobulin E
Jr	Junior
L2	zweiter lumbaler Wirbelkörper bzw. zugehöriges Rückenmarkssegment
LDL	Low-density Lipoprotein
LF/HF-Ratio	Quotient aus Low frequency und High frequency
M	Mittelwert
MI	Mobility Inventory
N	Anzahl
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PASA	Primary Appraisal Secondary Appraisal
pNN50	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PSS	Perceived Stress Scale
PST	Positive Symptom Total
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement-Schlaf
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
RR-Intervall	Zeit zwischen zwei R-Zacken im (hier fiktiven) EKG
S.	Seite
SAM-Achse	Sympathicus-Nebennierenmark-Achse
SCL-90-R	Symptom-Checkliste aus 90 Fragen in überarbeiteter Fassung
SD	Standardabweichung
SDNN	Standard Deviation of the NN Intervall
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
STAI	State-Trait-Angstinventar
TGF- β	Transforming growth factor β

Th1	erster thorakaler Wirbelkörper bzw. zugehöriges Rückenmarkssegment
TNF/TNF α	Tumornekrosefaktor (α)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
TSST	Trier Social Stress Test
u. a.	unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
v. a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
VBM	voxel-basierte Morphometrie
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kriterien für eine Panikattacke nach DSM-IV.....	5
Abb. 2: Diagnosekriterien der Panikstörung ohne Agoraphobie nach DSM-IV-TR.....	7
Abb. 3: Diagnosekriterien der Panikstörung nach ICD-10.....	8
Abb. 4: Diagnosekriterien der Agoraphobie nach DSM-IV-TR.....	11
Abb. 5: Diagnosekriterien der Agoraphobie nach ICD-10.....	12
Abb. 6: Psychophysiologisches Modell der Panikstörung.....	19
Abb. 7: Grundprinzip der physiologischen Stressreaktion.....	28
Abb. 8: Studiendesign.....	59
Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration des Cortisols der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST.....	90
Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration des Interleukin-10 der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST.....	93
Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der logarithmierten Serumkonzentration des Interleukin-10 der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST.....	95
Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenzen der Patientengruppe und gesunden Kontrollgruppe im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST.....	101
Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der mittleren Parameter der Herzfrequenzvariabilität der Patientengruppe und gesunden Kontrollgruppe im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST.....	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einflüsse des Sympathicus auf wichtige Organsysteme.....	30
Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung.....	54
Tabelle 3: Kategorisierung des PAS-Gesamtscores.....	64
Tabelle 4: Die neun Skalen und die drei globalen Kennwerte der SCL-90-R.....	67
Tabelle 5: Aussagen zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens in der VAS.....	72
Tabelle 6: Vergleich der Ausgangsbedingungen von Patienten und Gesunden.....	80
Tabelle 7: Einfluss des Zigarettenrauchens auf die Gruppensignifikanz.....	81
Tabelle 8: Einfluss der Zykluswoche bei weiblichen Studienteilnehmern auf die Gruppensignifikanz.....	82
Tabelle 9: Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva bei weiblichen Studienteilnehmern auf die Gruppensignifikanz.....	83
Tabelle 10: Statistische Analyse der diagnostischen Fragebogen-Scores mittels t-Tests.....	85
Tabelle 11: Statistische Analyse der Fragebogen-Scores zum subjektiven Stressempfinden im Rahmen des TSST.....	87
Tabelle 12: Serumcortisol im TSST-Verlauf.....	89
Tabelle 13: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Serumcortisols mittels ANOVA mit Messwiederholung und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten.....	91
Tabelle 14: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Serumcortisols mittels ANCOVA mit Messwiederholung mit dem Baseline-Wert als Kovariable und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten.....	91
Tabelle 15: Interleukin-10 im TSST-Verlauf.....	92
Tabelle 16: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Interleukin-10 mittels ANOVA mit Messwiederholung und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten.....	93
Tabelle 17: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Interleukin-10 mittels ANCOVA mit Messwiederholung mit dem Baseline-Wert als Kovariable und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten.....	94
Tabelle 18: Stichprobenbeschreibung zur Auswertung der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität.....	96
Tabelle 19: Beschreibung der erhobenen Daten zur Herzfrequenzvariabilität.....	98

Tabelle 20: Statistische Analyse der erhobenen Daten zur Herzfrequenzvariabilität
mittels ANOVA mit Messwiederholung und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-
Koeffizienten.....99

1 Einleitung

Angst ist eine angeborene und zentralnervös determinierte primäre Emotion. Sie ist eine zumeist als unangenehm empfundene Reaktion auf eine tatsächliche oder potentielle Gefahr beziehungsweise Bedrohung und mündet häufig in einem Vermeidungs- oder Fluchtverhalten zum Zweck der Gefahrenbeseitigung und Überlebenssicherung (Buser et al., 2007; Deister, 2015). Pathologische Ausprägungen der Angst bezeichnet man als Angststörungen. Hierzu zählen zum Beispiel eine in der jeweiligen Situation über das normale Maß hinausgehende Intensität der Angst, auch ohne erkennbaren Auslöser, oder das völlige Fehlen dieser Emotion (Deister, 2015). Angststörungen sind die psychischen Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Kessler et al., 2005). Nach aktuelleren Schätzungen leiden über 33 % der Menschen im Laufe ihres Lebens an einer Angststörung (Bandelow & Michaelis, 2015). Nicht selten bleiben diese Erkrankungen unerkannt und werden daher nur unzureichend therapiert (Bandelow & Michaelis, 2015).

Mit einer Zwölf-Monats-Querschnittsprävalenz von 2,8 % bei Frauen und 1,2 % bei Männern ist die Panikstörung nicht die häufigste Angststörung (Jacobi et al., 2014). Sie gilt jedoch als eine der am häufigsten therapiebedürftigen Angststörungen (Deister, 2015). Typisch ist das plötzliche und unerwartete Auftreten von Panikattacken, die aufgrund ihrer typischen Symptomatik wie Palpitationen, Tachykardie, Zittern, Schwitzen oder einer intensiven Angst vor Kontrollverlust als starke psychosoziale Stressoren empfunden werden (Larson et al., 1991; Sive & Hattingh, 1991; Birkhofer et al., 2005). Nicht selten führen die gehäuften Panikattacken bei den Betroffenen zu teilweise erheblichen Einschränkungen im beruflichen und sozialen Alltag. Einige Patienten berichten zudem von einem allgemein schlechteren physischen und psychischen Gesundheitszustand (Goodwin et al., 2005). Aufgrund wiederholter Panikattacken ist der Organismus chronisch Stress ausgesetzt. Infolgedessen besteht ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, bestimmte Tumorerkrankungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen (McEwen, 1998). Die Panikstörung gilt wie auch andere Angststörungen als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

(Härter et al., 2003; Shibeshi et al., 2007; Janszky et al., 2010; Roest et al., 2010; Vogelzangs et al., 2010). Für die Patienten besteht die vermehrte Gefahr der Entstehung einer koronaren Herzkrankheit oder eines Myokardinfarkts sowie eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (Albert et al., 2005; Fleet et al., 2005; Gomez-Camirero et al., 2005; Smoller et al., 2007; Chen et al., 2010; Janszky et al., 2010). Neben der Häufung beschriebener somatischer Erkrankungen bei Patienten mit Panikstörung konnten Fleet und Kollegen (1996) unter anderem auch ein erhöhtes Risiko für Alkoholabusus und Suizidalität beobachten.

Aufgrund der insoweit entstehenden erheblichen Gesundheitskosten, beispielsweise für ambulante und Krankenhausbehandlungen oder längeren Arbeitsausfall, zählt die Panikstörung mit all ihren Folgeerkrankungen zu den drei kostenintensivsten psychischen Störungen (Andlin-Sobocki & Wittchen, 2005). In den USA belaufen sich die jährlichen Gesamtkosten auf bis zu 23,5 Millionen US-Dollar pro 1 Million Einwohner (Smit et al., 2006).

Fast 50 Prozent der Patienten mit Panikstörung entwickeln zusätzlich eine Major Depression. Nicht selten ist die Panikstörung auch mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung assoziiert. Aufgrund der hohen Komorbidität erscheinen pathophysiologische Parallelen zwischen diesen Erkrankungen naheliegend (Gorman & Coplan, 1996; Kessler et al., 1998; Roy-Bryne et al., 2000; Abelson et al., 2007). Tatsächlich wurden sowohl für die Panikstörung als auch die Depression und Posttraumatische Belastungsstörung Veränderungen in der Reaktivität der HPA-Achse nachgewiesen, jedoch ließ sich daraus kein präziser gemeinsamer Mechanismus ableiten (u. a. de Kloet et al., 2006; Pariante & Lightman, 2008; Petrowski et al., 2012c). Mehrere Autoren vermuten ähnlich wie bei der Posttraumatischen Belastungsstörung auch für die Panikstörung den Einfluss einer niedriggradigen entzündlichen Reaktion (Huffman et al., 2010; Rohleder et al., 2010). Bornstein und Kollegen (2008) diskutierten eine mögliche Bedeutung von Immunzellen, Zytokinen, Adipozyten-vermittelten Faktoren, Neuronen und Neuropeptiden auf die Glucocorticoidproduktion in der Nebenniere für einen potentiellen Pathomechanismus der Panikstörung. Der exakte der Panikstörung zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist jedoch trotz intensiver Forschung noch nicht abschließend geklärt (van Duinen et al., 2007; Revest et al., 2009; Jakuszkowiak-Wojten et al., 2015; Wintermann et al., 2016).

Neben der Reaktivität der HPA-Achse bei Menschen mit Panikstörung rückt seit einigen Jahren zunehmend auch die der Zytokine ins Zentrum der aktuellen Forschung. Die vorliegende Dissertation greift daher aktuelle Publikationen aus dem Bereich der Stressforschung bei Patienten mit einer Panikstörung auf und erweitert diese um die Erforschung des Verlaufs von Interleukin-10 nach Stressinduktion mittels des Trier Social Stress Test (TSST) bei Stichproben aus den Gruppen der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Bevölkerung. Ziel der Arbeit ist es, neue Erkenntnisse bezüglich eines möglichen pathophysiologischen Mechanismus der Panikstörung aufzudecken und darauf aufbauend einen Weg für neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu bereiten.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit bei Personenbezeichnungen die männliche Form verwendet. Selbstverständlich ist diese als geschlechtsneutral anzusehen und umfasst sowohl weibliche, männliche als auch diverse Personen.

2 Theoretische Grundlagen und Literaturdiskussion

2.1 Panikstörung mit und ohne Agoraphobie

2.1.1 Störungsbild und Klassifikation

Zur Beschreibung und Einteilung von Krankheiten und Störungsbildern im Bereich der Psychiatrie und Psychosomatik haben sich zwei Klassifikationssysteme etabliert: Die ICD-10-GM ist die deutsche Modifikation der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* in der zehnten Ausgabe. Die aktuelle Version wurde im Jahr 2014 vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben und dient der Verschlüsselung von Krankheiten und Symptomen aller medizinischer Fachbereiche. Das von der American Psychiatric Association (APA) herausgegebene *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) hingegen dient speziell der Einteilung und Codierung psychischer Störungsbilder. In Deutschland liegt seit 2003 die überarbeitete vierte Auflage (DSM-IV-TR) des Klassifikationssystems vor. In den vergangenen Jahren erfolgte jedoch die Umstellung auf die fünfte Version, das DSM-5, welches seit 2013 in der englischen Originalausgabe und 2015 in der deutschen Übersetzung vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit werden ausgehend von den Klassifikationskriterien des DSM-IV für die Panikstörung und Agoraphobie die Aktualisierungen und Neuerungen im DSM-5 dargestellt.

2.1.1.1 Panikattacke

Das zentrale Leitsymptom der Panikstörung ist das unerwartete Auftreten von Panikattacken. Da diese aber auch im Zusammenhang mit anderen psychischen Erkrankungen auftreten können, geben sie einen eher unspezifischen Hinweis auf das Vorliegen einer Panikstörung (In-Albon & Margraf, 2011). Folglich werden Panikattacken im DSM-IV-TR auch nicht als eigenständiges Störungsbild codiert, sondern ausschließlich die damit verbundene Erkrankung (APA, 2000).

Unter einer Panikattacke versteht man ein plötzlich auftretendes und zeitlich begrenztes intensives Gefühl der Angst und des Unbehagens, das von mindestens

vier definierten körperlichen Symptomen begleitet wird, die wiederum binnen zehn Minuten ihren Höhepunkt erreichen. Zu diesen zählen vor allem vegetative Symptome wie Tachykardie mit Palpitationen, Schwitzen oder ein Tremor, und psychische Veränderungen wie beispielsweise die Angst vor Kontrollverlust. Abbildung 1 stellt mögliche Anzeichen einer Panikattacke dar.

Kriterien für eine Panikattacke (Panikanfall) nach DSM-IV

Eine klar abgrenzbare Episode intensiver Angst und Unbehagens, bei der mindestens vier der nachfolgend genannten Symptome abrupt auftreten und innerhalb von 10 Minuten ihren Höhepunkt erreichen:

- Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag
- Schwitzen
- Zittern oder Beben
- Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
- Erstickungsgefühle
- Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
- Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
- Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein
- Derealisation oder Depersonalisation
- Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
- Angst zu sterben
- Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle)
- Hitzewallungen oder Kälteschauer

Abb. 1: Kriterien für eine Panikattacke nach DSM-IV
Quelle: In-Albon & Margraf, 2011, S. 916

Gemäß DSM-5 unterscheidet man Panikattacken in unerwartete, also solche ohne bekannten Auslöser, und erwartete, die durch Paniktrigger bedingt sein können (APA, 2013). Zu diesen möglichen Auslösern zählen beispielsweise ein Unfall, Krankheit, bei Agoraphobie der Aufenthalt an bestimmten Orten wie in einem Kaufhaus oder in öffentlichen Verkehrsmitteln, aber auch der Konsum von Drogen wie Cannabis oder Amphetaminen (Schifano et al., 1998; Dannon et al., 2004).

2.1.1.2 Panikstörung

Panikattacken führen nicht zwangsläufig zu einer Panikstörung (Katerndahl & Realini, 1993). Von einer Panikstörung sprechen wir, wenn mindestens zwei dieser Panikattacken völlig unerwartet aufgetreten sind. Ferner muss sich nach den geltenden Diagnosekriterien des DSM-IV-TR, welche in Abbildung 2 zusammengefasst sind, nach mindestens einer Attacke über einen Zeitraum von einem Monat oder länger eine Änderung des Verhaltens beim Betroffenen infolge des Panikanfalls manifestieren. So sorgt sich der Erkrankte über das Auftreten weiterer Panikattacken sowie deren Bedeutung und möglichen Folgen für ihn oder entwickelt neue Verhaltensweisen wie eine häufigere Arztkonsultation, ständiges Mitführen von Medikamenten oder des Mobiltelefons. Auch eine veränderte Einstellung gegenüber körperlicher Betätigung ist denkbar (In-Albon & Margraf, 2011). Da eine Panikattacke ein unspezifisches Symptom ist, müssen vor der Diagnosestellung mögliche Differentialdiagnosen, so zum Beispiel andere Angststörungen, Substanzabhängigkeit oder internistische Ursachen ausgeschlossen werden. Abbildung 3 zeigt die Diagnosekriterien der Panikstörung nach ICD-10 zum Vergleich.

DSM-IV-TR, Panikstörung ohne Agoraphobie (F41.0)

A. Sowohl (1) als auch (2).

- Wiederkehrende unerwartete Panikanfälle.
- Bei mindestens einer der Attacken folgte mindestens ein Monat mit mindestens einem der nachfolgend genannten Symptome:
 - anhaltende Besorgnis über das Auftreten weiterer Panikanfälle,
 - Sorgen über die Bedeutung der Anfälle oder ihre Konsequenzen (z. B. die Kontrolle zu verlieren, einen Herzinfarkt zu erleiden, verrückt zu werden),
 - deutliche Verhaltensänderung infolge der Attacken.

B. Es liegt keine Agoraphobie vor.

C. Die Panikanfälle gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hyperthyreose) zurück.

D. Die Panikanfälle werden nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt.

Abb. 2: Diagnosekriterien der Panikstörung ohne Agoraphobie nach DSM-IV-TR
Quelle: In-Albon & Margraf, 2011, S. 917

ICD-10, (Agoraphobie mit) Panikstörung (F41.0/F40.01)

A. Wiederholte Panikanfälle, die nicht auf eine spezifische Situation oder ein spezifisches Objekt bezogen sind und oft spontan auftreten (d. h. die Panikanfälle sind nicht vorhersagbar). Die Panikanfälle sind nicht mit besonderer Anstrengung, gefährlichen oder lebensbedrohlichen Situationen verbunden.

B. Ein Panikanfall hat alle folgenden Charakteristika:

- Er ist eine einzelne Episode von intensiver Angst oder Unbehagen.
- Er beginnt abrupt.
- Er erreicht innerhalb weniger Minuten ein Maximum und dauert mindestens einige Minuten.
- Mindestens vier Symptome der unten angeführten Liste, davon eins von den Symptomen (1) bis (4) müssen vorliegen:
 1. Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz,
 2. Schweißausbrüche,
 3. Fein- oder grobschlägiger Tremor,
 4. Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exsikkose),
 5. Atembeschwerden,
 6. Beklemmungsgefühl,
 7. Thoraxschmerzen und -missempfindungen,
 8. Nausea oder abdominelle Missempfindungen
 9. Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwache oder Benommenheit,
 10. Derealisation oder Depersonalisation,
 11. Angst vor Kontrollverlust, verrückt zu werden oder „auszuflippen“,
 12. Angst zu sterben.

C. Die Beschwerden werden nicht durch eine körperliche Krankheit, eine organische psychische Störung oder andere psychische Störungen wie Schizophrenie und verwandte Störungen, affektive oder somatoforme Störungen hervorgerufen.

Es werden zwei Schweregrade unterschieden:

Moderat: Mindestens 4 Panikanfälle in 4 Wochen.

Schwer: Mindestens 4 Panikanfälle pro Woche über 4 Wochen

Abb. 3: Diagnosekriterien der Panikstörung nach ICD-10
Quelle: In-Albon & Margraf, 2011, S. 917

2.1.1.3 Agoraphobie

Menschen, die unter Agoraphobie leiden, empfinden in bestimmten Situationen heftige Angst, weswegen sie diese gewöhnlich zu vermeiden versuchen oder, falls das nicht gelingt, sie nur unter ausgeprägtem Unwohlsein ertragen. Obwohl sich der Begriff Agoraphobie von den griechischen Worten „agorá“ = der Marktplatz und „phóbos“ = die Furcht ableitet und im Sprachgebrauch häufig mit „Platzangst“ übersetzt wird, beschränken sich die Angst auslösenden Situationen nicht nur auf große Plätze, sondern können vielmehr auch enge und geschlossene Räume, Menschenmengen, Schlangestehen, Kaufhäuser, öffentliche Verkehrsmittel sowie das Reisen, Autofahren oder Überqueren von Brücken umfassen. Diese Situationen wären aus Sicht des Patienten im Falle plötzlicher Angstsymptomatik nur schwer zu verlassen oder ihm wäre das sehr peinlich. Außerdem stünde eventuell benötigte Hilfe nicht zur Verfügung. So schüren die betroffenen Personen im Vorfeld der gefürchteten Ereignisse Erwartungsängste, die bei fest geplanten Terminen besonders stark ausgeprägt sind. Häufig äußern die Patienten, dass die gefürchteten Umstände zwar in Begleitung eines vertrauten Menschen besser ertragen werden können, dennoch kann eine Agoraphobie je nach Ausmaß heftige Belastungen und Einschränkungen im Alltag mit sich bringen (In-Albon & Margraf, 2011).

Die Klassifikation der Agoraphobie erfolgt gemäß ICD-10 und DSM-IV-TR in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer zusätzlichen Panikstörung. So kann nach ICD-10 die Diagnosestellung einer „Agoraphobie ohne Angabe einer Panikstörung“ (F40.00) oder einer „Agoraphobie mit Panikstörung“ (F40.01) erfolgen. Nach DSM-IV-TR ist neben der „Panikstörung ohne Agoraphobie“ eine „Panikstörung mit Agoraphobie“ oder die „Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte“ codierbar. Gemäß den in den Abbildungen 4 und 5 dargestellten Klassifikationskriterien der Agoraphobie müssen vor der Diagnosestellung andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Zwischen primären Panikattacken bzw. einer primären Panikstörung und einer nachfolgenden Agoraphobie bestehe, wenn überhaupt, nur eine moderate Assoziation. Auch zeige eine ausschließliche Agoraphobie andere epidemiologische Merkmale als in Kombination mit Panikstörung. Aus diesen Gründen wurde die Bindung der Agoraphobie an das Vorhandensein oder Fehlen einer Panikstörung bei

der Diagnosestellung vielfach kritisiert (Wittchen et al., 2008).

Im neuen DSM-5 sind Panikstörung und Agoraphobie nicht mehr miteinander verbunden, sondern stellen eigenständige, voneinander unabhängige Diagnosen dar. Ferner sind die Diagnosekriterien der Agoraphobie dahingehend angepasst worden, dass mindestens zwei Situationen verlangt werden, die Symptome der Agoraphobie auslösen. So soll eine bessere Abgrenzung zur Spezifischen Phobie erreicht werden (APA, 2013; Asmundson, 2014).

DSM-IV-TR, Definition Agoraphobie (keine codierbare Störung)

A. Angst, an Orten zu sein, von denen eine Flucht schwierig oder peinlich sein konnte oder wo im Falle eines unerwarteten oder durch die Situation begünstigten Panikanfalls oder panikartiger Symptome Hilfe nicht erreichbar sein könnte.

Agoraphobische Ängste beziehen sich typischerweise auf charakteristische Muster von Situationen: z. B. allein außer Haus sein, in einer Menschenmenge zu sein, Schlange zu stehen, auf einer Brücke zu sein, Reisen im Bus, Zug oder Auto.

B. Die Situationen werden vermieden oder sie werden nur mit deutlichem Unbehagen oder mit Angst vor dem Auftreten eines Panikanfalls oder panikähnlicher Symptome durchgestanden bzw. können nur in Begleitung aufgesucht werden.

C. Die Angst oder das phobische Vermeidungsverhalten werden nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt.

DSM-IV-TR, Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte

A. Es liegt eine Agoraphobie vor, die sich auf die Angst vor dem Auftreten panikähnlicher Symptome bezieht (z. B. Benommenheit oder Durchfall).

B. Die Kriterien für eine Panikstörung waren nie erfüllt.

C. Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

D. Falls ein medizinischer Krankheitsfaktor vorliegt, so ist die unter Kriterium A beschriebene Angst deutlich ausgeprägter als dies normalerweise bei diesem medizinischen Krankheitsfaktor zu erwarten wäre.

Abb. 4: Diagnosekriterien der Agoraphobie nach DSM-IV-TR
Quelle: In-Albon & Margraf, 2011, S. 919

ICD-10, Agoraphobie (F40.0)

A. Deutliche und anhaltende Furcht oder Vermeidung von mindestens zwei der folgenden Situationen: Menschenmengen, öffentliche Plätze, allein Reisen, Reisen mit weiter Entfernung von Zuhause.

B. Wenigstens einmal nach Auftreten der Störung müssen in den gefürchteten Situationen mindestens zwei der Angstsymptome aus der unten angeführten Liste (eines muss eines der Items 1. bis 4. sein) wenigstens zu einem Zeitraum gemeinsam vorhanden gewesen sein:

1. Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz,
2. Schweißausbrüche,
3. Fein- oder grobschlägiger Tremor,
4. Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exsikkose),
5. Atembeschwerden,
6. Beklemmungsgefühl,
7. Thoraxschmerzen und -missempfindungen,
8. Nausea oder abdominelle Missempfindungen,
9. Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit,
10. Derealisation oder Depersonalisation,
11. Angst vor Kontrollverlust, verrückt zu werden oder „auszuflippen“,
12. Angst zu sterben,
13. Hitzewallungen/Kälteschauer,
14. Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle.

C. Deutliche emotionale Belastung durch die Angstsymptome oder das Vermeidungsverhalten. Einsicht, dass die Symptome oder das Vermeidungsverhalten übertrieben und unvernünftig sind.

D. Die Symptome beschränken sich ausschließlich oder vornehmlich auf die gefürchteten Situationen oder auf Gedanken an diese.

E. Die Symptome des Kriteriums A sind nicht bedingt durch Wahn, Halluzinationen oder andere Symptome der Störungsgruppen organische psychische Störungen, Schizophrenie, affektive Störungen oder Zwangsstörung und sind nicht Folge einer kulturell akzeptierten Anschauung.

Abb. 5: Diagnosekriterien der Agoraphobie nach ICD-10
Quelle: In-Albon & Margraf, 2011, S. 919, modifiziert

2.1.2 Epidemiologie, Verlauf und Prognose

Trotz zahlreicher Studien im Bereich der Epidemiologie der Panikstörung herrscht Uneinigkeit über die genaue Prävalenz dieser Erkrankung. Man geht nach internationalen Datenerhebungen von einer Lebenszeitprävalenz gemäß den Diagnosekriterien nach DSM-III und DSM-IV zwischen 3 und 4 % aus. Die Zwölf-Monats-Querschnittsprävalenz auf etwa 2 % geschätzt wird (Wittchen et al., 1992; Kessler et al., 1994; Wittchen et al., 1998; Goodwin et al., 2005; Wittchen & Jacobi, 2005; Jacobi et al., 2014; Bandelow & Michaelis, 2015). Beim Vergleich der Lebenszeitprävalenz mit der Zwölf-Monats-Querschnittsprävalenz fällt ein nur geringer Unterschied auf, was darauf hindeutet, dass die Panikstörung häufig chronisch verläuft (In-Albon & Margraf, 2011). Frauen sind etwa doppelt so häufig von einer Panikstörung betroffen wie Männer (Bandelow & Michaelis, 2015). Die Zwölf-Monats-Querschnittsprävalenz liegt bei Frauen um 2,8 %, bei Männern um 1,2 % (Jacobi et al., 2014). Dabei manifestiert sich die Erkrankung bei Frauen zumeist schon bis zum 30. Lebensjahr. Bei Männern hingegen findet man neben einer gehäuften Ersterkrankungsrate in den ersten drei Lebensdekaden eine zweite Häufung nach dem 40. Lebensjahr. Bei beiden Geschlechtern ist das Vollbild der Panikstörung im Jugend- und jungen Erwachsenenalter mit 0,5 bis 1,6 % vergleichsweise selten, Panikattacken sind jedoch mit circa 5 % recht häufig (Reed & Wittchen, 1998; Essau et al., 2000; Schneider & Hensdiek, 2003).

Eine Panikattacke erleiden etwa 9 % der Gesamtbevölkerung zumindest einmal im Leben, meistens an einem öffentlichen Ort in einer zuvor unproblematischen Situation. Fast 90 % dieser Menschen entwickeln im Verlauf eine Angststörung oder depressive Erkrankung, etwa die Hälfte eine Panikstörung. Daraus lässt sich eine hohe Aussagekraft von Panikattacken als Prädiktor für spätere Angststörungen und Depressionen ableiten (Wittchen et al., 1998; Goodwin et al., 2005).

Ähnliche epidemiologische Daten wie bei der Panikstörung ließen sich in mehreren europäischen Studien auch für die Agoraphobie feststellen. Ihre Lebenszeitprävalenz ist demnach mit rund 5 % nur gering höher als die der Panikstörung, die Zwölf-Monats-Prävalenz mit 2 % in etwa gleich (Wittchen & Jacobi, 2005). Im Vergleich zur Panikstörung ist das Geschlechterverhältnis bei der Agoraphobie deutlich ausgeprägter zugunsten des weiblichen Geschlechts, die Erstmanifestation erfolgt jedoch meist später (Somers et al., 2006).

Sowohl für die Panikstörung als auch für die Agoraphobie zeigen mehrere Längsschnittstudien einen chronischen Verlauf. In der Altersgruppe zwischen 18 und 65 Jahren erreichen lediglich 14,3 % der Patienten binnen sieben Jahren eine Spontanremission (Wittchen et al., 1991). Bei 65 % der Frauen und 39 % der Männer in Remission treten statistisch gesehen innerhalb von drei Jahren erneut Paniksymptome auf (Keller et al. 1994). Patienten, die sowohl eine Panikstörung als auch Zeichen der Agoraphobie haben, zeigen insgesamt eine wesentlich schlechtere Gesamtprognose als jene Panikpatienten ohne Agoraphobie (In-Albon & Margraf, 2011). Außerdem berichten viele Panikpatienten von einem schlechteren physischen und psychischen Gesundheitszustand und Einschränkungen im beruflichen und sozialen Bereich (Goodwin et al., 2005). Bei mehr als der Hälfte der Patienten lässt sich im Querschnitt mindestens eine komorbide Störung diagnostizieren, am häufigsten andere Angststörungen, affektive Störungen, Substanzabhängigkeit oder Persönlichkeitsstörungen (Wittchen et al., 1998; Brown et al., 2001; In-Albon & Margraf, 2011).

Auch kardiovaskuläre Komorbiditäten und deren Komplikationen sind im Vergleich zu Gesunden häufiger. Panikattacken mit überwiegend vegetativer Symptomatik sind mit erhöhtem Blutdruck assoziiert und Patienten mit arterieller Hypertonie erleiden öfter Panikattacken und erkranken häufiger an Panikstörung (White & Baker, 1986; Weissman et al., 1990; Davies et al., 1999; Davies et al., 2008). Das Risiko für Panikpatienten, eine Koronare Herzkrankheit zu entwickeln, ist etwa doppelt so hoch wie bei Menschen ohne Panikstörung (Fleet et al., 2005; Gomez-Caminero et al., 2005; Chen et al., 2010; Janszky et al., 2010). In der Folge treten vermehrt Myokardinfarkte auf und die kardiovaskuläre Gesamtmortalität ist erhöht (Weissman et al., 1990; Walters et al., 2008), sodass die Panikstörung als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden kann (Fleet & Beitman, 1998).

2.1.3 Ätiopathogenetische Erklärungsmodelle

Die Ätiologie und Pathogenese der Panikstörung ist nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen noch nicht hinreichend verstanden und belegbar. Es existieren jedoch eine Reihe von multifaktoriellen Erklärungsansätzen und Modellvorstellungen, von denen die wichtigsten im folgenden vorgestellt werden.

2.1.3.1 Lerntheoretische Modelle

Von großer Bedeutung für die Entwicklung moderner lerntheoretischer Erklärungsansätze zur Ätiopathogenese der Panikstörung mit Agoraphobie ist die 1947 erstmals beschriebene Zwei-Faktoren-Theorie nach Mowrer (1960). Diese verbindet die grundlegenden Prinzipien der klassischen und operanten Konditionierung. Wird also ein primär neutraler, alltäglicher Stimulus wiederholt mit einem unkonditionierten Reiz, zum Beispiel einer Angst auslösenden Situation, assoziiert, so wird die zuvor neutrale Alltagssituation nach einiger Zeit gemäß der klassischen Konditionierung auch ohne die traumatische Situation eine Angstreaktion beim Betroffenen auslösen, was beispielsweise zur Entwicklung einer Panikstörung führen kann. Meidet die Person die angstbehaftete Alltagssituation, um den erwarteten unangenehmen Zustand zu verhindern, wird dieses Vermeidungsverhalten infolge negativer Verstärkung zukünftig aufrechterhalten. Durch operante Konditionierung entwickelt dieser Patient allmählich eine Agoraphobie mit Panikstörung (Mowrer, 1960; Schlup & Schneider, 2009). Aus heutiger Sicht gilt die Zwei-Faktoren-Theorie als nicht ausreichend, um die Ätiopathogenese von Angststörungen zu erklären. Dabei werden unter anderem als Kritikpunkte angeführt, dass einigen Patienten kein traumatisches Ereignis als Auslöser rememberlich ist und nicht zwangsläufig alle Erlebnisse solcher Art zu einer Angststörung führen (Field, 2006). Auch lösen bestimmte Reize häufiger Phobien aus als andere. Dies sei nach Seligman (1971) auf eine „biological preparedness“ zurückzuführen. Nach dieser Theorie führen Reize, die in früheren Phasen der Evolution ein höheres Gefahrenpotential für das Überleben darstellten, beispielsweise bestimmte Tiere oder Höhe, eher zur Entstehung von phobischen Ängsten als solche, von denen keine oder geringe Gefahr ausgeht (Seligman, 1971). Ängste können zudem nicht nur mittels Konditionierung, sondern auch indirekt durch Modelllernen oder verbale Instruktionen erworben werden (Rachman, 1977). Angst kann Auslöser oder Verstärker von Panikattacken sein (Mineka & Zinbarg, 2006). Die moderne Lerntheorie der Panikstörung nach Bouton und Kollegen (2001) geht davon aus, dass Panik durch den Einfluss interner und externer Reize aus Angst hervorgehen kann. Die Autoren definierten Angst als ein Gefühl, das potentielle Gefahren antizipatorisch erkennt und so auf eine Paniksituation vorbereiten soll. Dabei wird es von Symptomen wie Unruhe oder Anspannung

begleitet. Panik wird beschrieben als subjektive Empfindung einer extremen Furcht oder drohenden Unheils, die zu einer Flucht- oder Kampfreaktion führt und mit vegetativer Erregung einhergeht. Die Autoren unterscheiden drei Gruppen von Vulnerabilitätsfaktoren, die einen Übergang von der Angst zur Panik begünstigen sollen. Unspezifische biologische Vulnerabilitätsfaktoren beschreiben genetisch determinierte Eigenschaften im Sinne einer Prädisposition, inwiefern eine Person auf bestimmte Lebensereignisse gewöhnlich mit Emotionen, Affekten oder eben Panikattacken reagiert. Zu den unspezifischen psychologischen Vulnerabilitätsfaktoren gehören bereits in der Vergangenheit gemachte Erfahrungen mit Situationen, die nicht vorhersehbar oder zu beeinflussen waren. Hierzu zählen unter anderem der Erziehungsstil der Eltern, das Selbstbewusstsein der Person oder ihre Copingstrategien. Die dritte Gruppe, die spezifischen Vulnerabilitätsfaktoren, stellen Ergebnisse aus spezifischen Lernerfahrungen wie Modelllernen dar. Davon wird beispielsweise die Fähigkeit zur Interozeption und der Umgang mit körperlichen Symptomen beeinflusst (Bouton et al., 2001; In-Albon & Margraf, 2011).

Zur Entstehung der Agoraphobie existieren aus lerntheoretischer Sicht folgende Vorstellungen: Bei einem Teil der Patienten mit Panikstörung entwickelt sich sekundär ein agoraphobisches Vermeidungsverhalten für angstbehaftete Situationen. Nach der Zwei-Faktoren-Theorie entsteht dieses durch operante Konditionierung und hat für den Patienten den Zweck, keine Angst in dieser spezifischen Situation mehr erleben zu müssen (Mowrer, 1960; Schlup & Schneider, 2009). Im Verlauf der Erkrankung kann sich dieses Verhalten auch auf andere alltägliche Situationen generalisieren, sodass zunehmend mehr Alltagssituationen vermieden werden. Von diesem Phänomen der Agoraphobie sind vor allem solche Personen betroffen, die aus beruflichen oder anderen Gründen das Haus nicht verlassen müssen. Angstbehaftete Situationen können so problemlos gemieden werden, was das agoraphobische Verhalten weiter verstärkt (Mineka & Zinbarg, 2006). Schließlich können sich komplexe Formen von Agoraphobie entwickeln, bei denen nicht nur die Angst vor den vermiedenen Situationen, sondern zusätzlich die „Angst vor der Angst“ im Mittelpunkt stehen, also Befürchtungen bezüglich deren Auswirkungen. Allgemeine Ängstlichkeit, soziale Abhängigkeit oder Selbstunsicherheit zählen zu den prädisponierenden Faktoren für das beschriebene Phänomen (Goldstein & Chambless, 1978).

2.1.3.2 Kognitive und psychophysiologische Modelle

Kognitive und psychophysiologische Modelle zur Entstehung von Panikstörungen gehen von einer Fehlinterpretation körperlicher Empfindungen aus, die sich in einer Aufwärtsspirale bis zur Panikattacke verstärken können.

Eines der gebräuchlichsten Modelle ist in diesem Zusammenhang der Teufelskreis der Angst: Internale und externale Reize führen zu physiologischen körperlichen Veränderungen. Nimmt die betroffene Person diese Zeichen bewusst wahr und schätzt sie fälschlicherweise als gefährlich ein, entstehen ängstliche Gedanken, die weitere körperliche Symptome auslösen. Dieser Kreislauf setzt sich durch mehrfache positive Rückkopplung bis zur Auslösung einer Panikattacke fort.

Ausgangspunkt sind häufig physiologische internale Stimuli, beispielsweise Palpitationen, Kurzatmigkeit oder Hitzewallungen, wie sie nach körperlicher Betätigung auftreten. Aber auch Reize von extern können Auslöser für den Angstkreislauf sein. Dazu zählen unter anderem der Konsum von Koffein, Alkohol oder bestimmten Drogen, aber auch große Menschenmengen, fehlende Fluchtwege, die gezielte Lenkung der Aufmerksamkeit oder Konzentrationsprobleme. In diesen Situationen zeigen die Betroffenen eine gesteigerte Aufmerksamkeit für körperliche Empfindungen. Ein Patient könnte die oben genannten Zeichen trotz ihrer tatsächlichen Harmlosigkeit zum Beispiel als Symptome eines Herzinfarktes fehlinterpretieren. Aufgrund dieser folgenschweren Befürchtung entwickelt er Angst um seine Gesundheit und sein Leben, was die Symptomatik weiter verstärken und sich schließlich zur Panikattacke aufschaukeln kann. Nicht selten entstehen Erwartungsängste vor weiteren Angstattacken, die „Angst vor der Angst“ (Clark, 1986). Typischerweise ist dieses Denkmuster, die Assoziation körperlicher und kognitiver Prozesse mit Gefahr als Ausgangspunkt für eine kognitiv-emotionale Aufwärtsspirale bis hin zur Panikattacke, bei Patienten mit Panikstörung deutlich ausgeprägter als bei anderen Angststörungen (McNally, 1994; Clark et al., 1997). Eine Erweiterung des Teufelskreises der Angst stellt das Psychophysiologische Modell nach Ehlers und Kollegen (1988) dar. Es beschreibt nicht nur das Modell eines Panikanfalls, sondern berücksichtigt auch beeinflussende Faktoren und erklärt das Nachlassen des Panikanfalls durch negative Rückkopplung (In-Albon & Margraf, 2011). Das Psychophysiologische Modell propagiert analog zum Teufelskreismodell, dass die Entstehung von Panik auf einem Wechselspiel zwischen körperlichen und

kognitiven Veränderungen beruht, die durch den Einfluss von internen und externen Stressoren hervorgerufen werden können. Diese Stressoren und Stimuli sind im Wesentlichen identisch mit den oben genannten des Teufelskreises der Angst. Werden die Veränderungen von der betroffenen Person wahrgenommen und subjektiv als bedrohlich eingeschätzt, kann es zum Ausbruch einer Panikreaktion kommen. Der Prozess der Wechselwirkungen kognitiv-psychischer und somatisch-physiologischer Symptome kann sich bewusst oder unbewusst mehrfach wiederholen und so zu einer spiralartigen Aufschaukelung im Sinne einer schnell ablaufenden positiven Rückkopplungsschleife bis hin zur Panikattacke fortsetzen (Ehlers et al., 1988). Wie Abbildung 6 verdeutlicht, kann deren Ablauf an jedem Schritt abgebrochen werden, sodass es nicht in jedem Fall zur Eskalation kommt. Entscheidend ist jeweils die subjektive Assoziation der Reize mit Gefahr und die individuelle Bedeutung dessen für den Betroffenen (McNally, 1994). Zur Terminierung der Panikattacke und Reduktion der Angst führen gemäß dem Modell zwei prinzipielle Mechanismen. Einerseits kann der Aufschaukelungsprozess mittels Bewältigungsstrategien umgekehrt werden, beispielsweise durch Vermeidung, Ablenkung, Reattribution der Körperempfindungen oder hilfeschendes Verhalten. Andererseits kann dies über langsamer ablaufende negative Rückkopplung geschehen, zum Beispiel durch Habituation, Ermüdung oder kognitive Neubewertung. Verschiedene Faktoren beeinflussen die aufgezeigten Rückkopplungsprozesse. Kurzfristig wirken dabei das generelle Angstniveau des Patienten, seine Affekte oder andere aktuelle physiologische und psychische Zustände wie körperliche Betätigung. Längerfristig modulieren überdauernde Situationen wie belastende Lebenssituationen die beschriebenen Regulationsprozesse, aber auch individuelle prädisponierende Eigenschaften der Person wie selektive Aufmerksamkeitslenkung auf Gefahrenreize (Ehlers & Margraf, 1989; Margraf & Schneider, 2009).

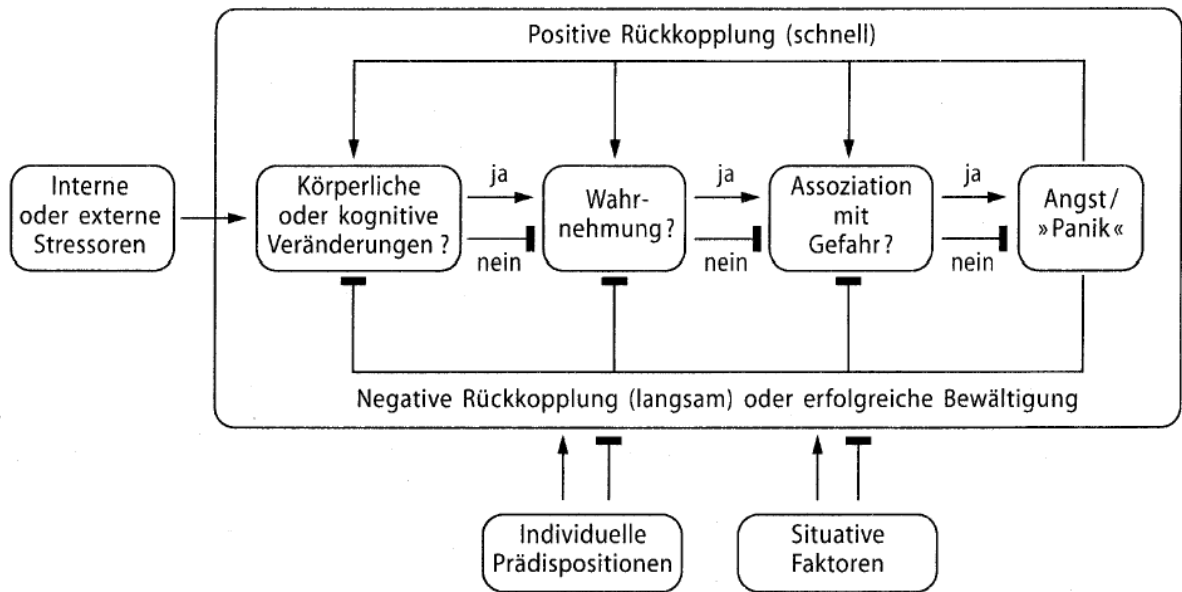


Abb. 6: Psychophysiologisches Modell der Panikstörung
 Quelle: modifiziert nach Ehlers et al., 1988, S. 131

2.1.3.3 Neuroanatomisches Panikmodell

Gorman et al. (1989) entwickelten ein neuroanatomisches Modell, nach dem Panikattacken ihren Ursprung im Hirnstamm haben, wobei unter anderem noradrenerge und serotonerge Signalübertragungen eine Rolle spielen. Ferner entstehe Erwartungsangst durch Aktivierung des limbischen Systems und phobisches Vermeidungsverhalten über präkortikale Stimulation. Weiterhin stellen die Autoren in diesem Zusammenhang Hypothesen über die Wirkungsweisen von Psychopharmaka wie SSRI sowie Verhaltenstherapie auf (Gorman et al., 1989). Angesichts neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse im Bereich der Hirnforschung überarbeiteten und ergänzten Gorman und Kollegen (2000a) ihr Modell. Auf der Grundlage von Tiermodellen entstanden Erklärungsansätze, die die hirnrnorganischen Prozesse während einer Angstreaktion beim Menschen verdeutlichen sollen. Diese Übertragung sei möglich, da die vegetativen, neuroendokrinen und verhaltensbezogenen Reaktionen bei Angst sehr ähnlich zu denen der untersuchten Tiere in einer Art „Angstnetzwerk“ verlaufen und sich ähnlich mit gesteigerter Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Glucocorticoidfreisetzung manifestieren (Gorman et al., 2000a; Mezzasalma et al., 2004). Mit Angst assoziierte sensorische

Informationen werden über anteriore Kerne des Thalamus zu den lateralen und schließlich zentralen Kerngebieten des Corpus amygdaloideum (Amygdala) geleitet und dort verarbeitet (LeDoux et al., 1990). Die zentralen Regionen der Amygdala steuern die Weiterleitung der Informationen mit dem Ziel der Koordinierung der vegetativen und verhaltensbezogenen Reaktion auf den ursprünglichen Angstreiz (LeDoux et al., 1988; Davis, 1992). Ihre Efferenzen steuern dazu im Wesentlichen fünf Hirnregionen an: Über die parabrachialen Kerne wird eine Steigerung der Atemfrequenz bewirkt (Takeuchi et al., 1982). Der Locus coeruleus initiiert eine vermehrte Freisetzung von Noradrenalin, sodass Blutdruck und Herzfrequenz steigen und ängstliches Verhalten ausgelöst wird (Cedarbaum & Aghajanian, 1978). Eine Aktivierung verschiedener Kerngebiete des Hypothalamus hat eine Freisetzung von Corticosteroiden und vegetative Symptome zur Folge (Price & Amaral, 1981; Dunn & Whitener, 1986). Verschiedene weitere Verhaltensänderungen wie Bewegungsstarre oder die phobische Vermeidung reguliert das periaquäduktale Grau (De Oca et al., 1998). Die Steuerung all dieser Prozesse durch die zentralen Kerngebieten der Amygdala werden ferner durch den Thalamus und verschiedene kortikale Regionen wie den präfrontalen Cortex, die Insula oder den primären somatosensorischen Cortex moduliert (De Olmos, 1990). Kommt es nun aufgrund einer neurokognitiven Fehlfunktion zu einer Missinterpretation im Sinne einer übertrieben bedrohlichen Wahrnehmung der sensorischen Informationen, kann dies in einer unangemessenen Aktivierung des Angstnetzwerkes durch vermehrte Exzitation der Amygdala und so in einer Panikattacke münden (Gorman et al., 2000a; Mezzasalma et al., 2004).

Diese Theorie konnte durch Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gestützt werden. Hierbei gelang die Darstellung einer verstärkten Aktivierung der Amygdala und des periamygdaloiden Cortex bei Patienten mit Panikstörung während einer konditionierten Angstreaktion sowie bei Präsentation emotional negativer und angstbehafteter Stimuli (Grodd et al., 1995; LaBar et al., 1998). Zwei weitere Studien beobachteten eine vermehrte Aktivierung der rechten Amygdala während spontaner Panikattacken (Pfleiderer et al., 2007; Dresler et al., 2011). Bei der strukturellen Analyse mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. voxel-basierter Morphometrie (VBM) fiel ein im Vergleich zu Gesunden vermindertes Volumen der beiden Amygdalae von Panikpatienten auf. Diese Verkleinerung war rechtsseitig ausgeprägter (Massana et

al., 2003; Uchida et al., 2003; Asami et al., 2009; Hayano et al., 2009). Als mögliche Ursache für die Seitendifferenz wird eine Dominanz der rechten Hemisphäre für die Verarbeitung emotionalen Verhaltens, insbesondere erworbener Angstreaktionen, vermutet (Ley & Bryden, 1979; Boller, 1988; Lane & Nadel, 2000).

Des Weiteren sind eine Vielzahl von Stoffen bekannt, die eine Auslösung von Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung, nicht jedoch bei Gesunden, begünstigen können, darunter Laktat, Kohlenstoffdioxid oder Katecholamine (Liebowitz et al., 1985; Pyke & Greenberg, 1986; Gorman et al., 1988; Veltman et al., 1996; Nardi et al., 1999; Valença et al., 2001). Aufgrund dieser Vielfalt ist es bisher nicht gelungen, eine spezifische Hirnregion zu identifizieren, die bei Patienten mit Panikstörung verändert ist und sie daher anfällig macht, auf die genannten Reize mit Panikattacken zu reagieren. Vielmehr erfolgt dies im Zusammenspiel mehrerer Hirnareale im zuvor beschriebenen „Angstnetzwerk“ (Gorman et al., 2000a; Mezzasalma et al., 2004).

2.1.4 Risikofaktoren

2.1.4.1 Genetische Aspekte

Nach aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen haben genetische Faktoren einen Einfluss auf die Entstehung von Krankheiten aus der Gruppe der Angststörungen (Hettrema et al., 2001). Konkret für die Panikstörung konnte in verschiedenen Studien insgesamt eine familiäre Häufung beobachtet werden (Weissman, 1993; Biederman et al., 2001; Nocon et al., 2008). Mehrere Zwillingsstudien untersuchten hierzu die Konkordanzraten für die Panikstörung bei mono- und dizygoten Zwillingen, wobei sich allerdings sehr unterschiedliche Zahlen ergaben. In Zusammenschau mehrerer Studien zu diesem Thema schätzten Kendler und Kollegen (1993) den Einfluss genetischer Ursachen bei der Entstehung einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie auf 30 bis 40 Prozent. Insbesondere scheinen Verwandte ersten Grades von Patienten mit Panikstörung ein höheres Risiko für die Ausbildung dieser Erkrankung aufzuweisen als die Normalbevölkerung (Battaglia et al., 1995). Ein erbliches Persönlichkeitsmerkmal, das durch zurückhaltendes Verhalten in unbekanntem und neuen Situationen gekennzeichnet ist und als Risikofaktor für Angststörungen gilt, ist die Behavioral Inhibition (Kagan et al., 1988). Kinder von

Eltern mit Panikstörung leiden häufiger an dieser Verhaltenshemmung und weisen ein höheres Risiko für kindliche Angststörungen auf (Biederman et al., 1990; Biederman et al., 1993; Rosenbaum et al., 2000).

Ein weiteres Persönlichkeitsmerkmal, das sowohl genetisch als auch durch Lernerfahrungen beeinflusst wird, stellt die von Reiss und McNally (1985) beschriebene Angstsensitivität dar. Sie wird definiert als zeitlich überdauernde Überzeugung, dass die durch Angst ausgelösten Symptome zu negativen psychischen, körperlichen und sozialen Folgen führen. Mehrere Studien an Kindern und Jugendlichen zeigten, dass eine ausgeprägte Angstsensitivität prädiktiv für Angstanfälle ist (Federer et al., 2000; Hayward et al., 2000; Schmidt et al., 2010). Trotz intensiver Forschung ist bei inkonsistenter Studienlage bisher noch kein konkretes Gen identifiziert worden, das für die Entstehung einer Panikstörung verantwortlich ist. Jedoch konnten zahlreiche Kandidatengene ermittelt werden, die eine Assoziation mit dem Auftreten der Panikstörung aufweisen. Signifikante Assoziationen bestehen demnach beispielsweise für das Gen der Catechol-O-Methyltransferase (Domschke et al., 2007; Maron et al., 2010; Howe et al., 2016) und das des Transmembranproteins 132D (Howe et al., 2016). Weitere Assoziationen konnten unter anderem für die Gene der Monoaminoxidase A (Reif et al., 2013; Gottschalk & Domschke, 2016; Howe et al., 2016; Ziegler et al., 2016), des Corticotropin-releasing Hormon-Rezeptors 1 (Gottschalk & Domschke, 2016; Weber et al., 2016; Schartner et al., 2017) und des Neuropeptid S-Rezeptors 1 (Gottschalk & Domschke, 2016; Howe et al., 2016) gezeigt werden. Aber auch verschiedene Gene von Serotonin-Rezeptoren spielen eine Rolle (Gottschalk & Domschke, 2016; Howe et al., 2016). Ferner wird diskutiert, ob auch Interleukin 10-assoziierte Gene einen Einfluss auf die Manifestation der Panikstörung haben können (Kim & Kim, 2016). Einige der genannten genetischen Veränderungen konnten nur bei Frauen mit Panikstörung beobachtet werden, sodass bei bestimmten mit Panik assoziierten Genen von einer gewissen Geschlechtsspezifität auszugehen ist.

2.1.4.2 Umweltbezogene und sonstige Risikofaktoren

Kendler und Kollegen (1993) sowie einige weitere Autoren schätzen den Einfluss genetischer Ursachen bei der Entstehung einer Panikstörung auf etwa 30 bis 40 Prozent. Demnach entfällt der größere Anteil auf nichtgenetische Risikofaktoren.

Eine gestörte emotionale Bindung zu den Bezugspersonen im Kindesalter wird von verschiedenen Autoren als wichtiger Risikofaktor für eine spätere Panikstörung angesehen. Ursache dafür sind zum Beispiel frühkindliche Trennungserlebnisse. Menschen, deren Mutter vor Vollendung ihres zehnten Lebensjahres verstorben war, entwickeln bis zu sieben Mal häufiger Panikattacken mit Agoraphobie als Menschen, die mit ihrer Mutter aufgewachsen sind. Eine Trennung oder Scheidung der Eltern vor dem zehnten Geburtstag erhöht das Risiko auf das Vierfache (Tweed et al., 1989). Bezüglich der Trennungsangst existieren unterschiedliche Ansichten. Beispielsweise zeigten Schneider und Kollegen (2001) sowie Brückl mit Kollegen (2007), dass Trennungsangst bei Kindern als Risikofaktor für Panikstörungen anzusehen sei, Aschenbrand und Kollegen (2003) konnten dieses erhöhte Risiko nicht nachweisen. Bei Erwachsenen hat eine Störung mit Trennungsangst bedeutenden Einfluss auf die Entstehung psychischer Erkrankungen (In-Albon & Schneider, 2006).

Auch traumatische Erlebnisse im Kindes- und Erwachsenenalter sind mit der Entwicklung von Panikstörungen assoziiert (Faravelli et al., 1985; Faravelli & Pallanti, 1989; Tweed et al., 1989; Horesh et al., 1997; Leskin & Sheikh, 2002). So berichten beispielsweise Patienten mit Panikstörung häufiger von physischem oder sexuellem Missbrauch im Kindesalter (Stein et al., 1996). Es werden Verbindungen zwischen traumatischen Erlebnissen im Kindesalter und einer späteren Funktionsstörung der Amygdala diskutiert, welche für eine Panikstörung prädisponieren kann (Anda et al., 2006; Kim et al., 2012).

Craske und Kollegen (2001) konnten zeigen, dass Kinder mit pulmonalen Erkrankungen wie Asthma bronchiale im jungen Erwachsenenalter häufiger an einer Panikstörung leiden als Kinder ohne Erkrankungen der Atemwege. Als Ursache dafür sehen die Autoren eine stärkere Auseinandersetzung mit körperlichen Symptomen und Beurteilung dieser als besonders gefährlich. Eine solche Fehlinterpretation von Krankheitszeichen findet sich in verschiedenen kognitiven Krankheitsmodellen, beispielsweise dem Teufelskreis der Angst (siehe Kapitel 2.1.3.2), wieder. Die Art und Weise des Umgangs mit körperlichen Symptomen und deren Bewertung werden unter anderem stark vom elterlichen Erziehungsstil geprägt (Barrett et al., 1996). Hinsichtlich der Neurotransmitterfunktion konnte bei Patienten mit Panikstörung eine im Vergleich zu Gesunden verminderte GABA-Konzentration sowie verminderte Rezeptorbindung dieses Botenstoffes im Temporallappen belegt werden (Kaschka et

al., 1995; Malizia et al., 1998; Goddard et al., 2001; Ham et al., 2007). Bei Ratten führt ein erniedrigter GABA-Spiegel zu panikartigem Verhalten (Shekhar et al., 1996). Auch die Aktivität von Noradrenalin kann bei Panikstörung auffällig sein. So fanden Papp und Kollegen (1992) panikartige Reaktionen bei Affen, wenn deren Locus coeruleus, einem der Bildungsorte von Noradrenalin, elektrisch gereizt wird. Eine iatrogene Schädigung des Locus coeruleus verhinderte bei Affen eine adäquate Reaktion auf offensichtliche Gefahren (Redmond, 1981).

2.2 Stress und seine *physiologischen und pathophysiologischen* Effekte

2.2.1 Stress

Stress stellt ein alltägliches, multidimensionales Geschehen dar, für das es in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur keine festgeschriebene, allgemeingültige Begriffsdefinition gibt. Einem aktuelleren Definitionsvorschlag zufolge entsteht Stress aus einer Bedrohung der körperlichen und seelischen Unversehrtheit eines Individuums, die Anpassungen auf den Ebenen des Verhaltens, der Emotionen und Kognition auslösen können. Ob eine solche adaptive Stressreaktion (Allostase) überhaupt erfolgt, hängt genauso wie deren Ausmaß entscheidend von Persönlichkeitsmerkmalen und von der subjektiven Beurteilung der Bedrohlichkeit des Stressors in Gegenüberstellung zu den individuellen Bewältigungsressourcen ab (Heinrichs et al., 2015).

Gemäß dem Transaktionalen Stressmodell von Lazarus und Folkman (1984) unterscheidet man drei Stufen der Bewertung eines wahrgenommenen Umweltreizes. Die primäre Bewertung schätzt die Situation als entweder positiv, gefährlich bzw. stressend oder irrelevant ein. Bei gefährlich anmutenden Stressoren differenziert man drei Abstufungen: beherrschbar erscheinende Herausforderungen, potentiell schädigende Bedrohungen und Situationen, in denen bereits ein Schaden eingetreten ist. Gefährlich erscheinende Umstände werden weiter einer sekundären Bewertung unterzogen. Hierbei werden verfügbare Ressourcen analysiert. Werden diese als unzureichend eingeschätzt, entsteht nach der Vorstellung der Autoren Stress. Es werden Strategien zur Stressbewältigung entworfen und die Situation in der dritten Stufe der Stressbewertung reevaluiert, um eine eventuelle Änderung der Copingstrategien einzuleiten (Lazarus & Folkman, 1984).

Akut wirkende Stressoren, die als bedeutsam und bedrohlich empfunden werden, beeinflussen zahlreiche biologische Funktionen des Körpers mit dem Ziel, diesen an die akute Belastung anzupassen und sie zu bewältigen. Unter anderem werden die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), das Immunsystem, aber auch das autonome und enterische Nervensystem aktiviert (Steptoe et al., 2007; Foley & Kirschbaum, 2010; Xhyheri et al., 2012; Ziegler, 2012). In diesem Zusammenhang werden biologische Substanzen wie Katecholamine, das

Stresshormon Cortisol und einige weitere freigesetzt, die verschiedene körperliche und psychische Veränderungen verursachen (Nater et al., 2011). Stressassoziierte Symptome können unterschiedliche Ebenen betreffen: Akut gestresste Menschen verspüren beispielsweise eine erhöhte Herzfrequenz oder muskuläre Verspannungen, können sich nur schwer konzentrieren oder zeigen emotionale Veränderungen wie eine zunehmende Gereiztheit bis hin zu ängstlichen Empfindungen. Nicht selten wird auch das gesellschaftliche Miteinander durch sozialen Rückzug oder vermehrte Fehltag am Arbeitsplatz beeinflusst (Heinrichs et al., 2015). Moderater Stress kann aber auch die kognitive Effizienz und Vigilanz begünstigen und so die Wahrnehmungsfähigkeit erhöhen, was sich beispielsweise in Prüfungssituationen positiv auswirken kann (Yerkes & Dodson, 1908; Lupien et al., 2007).

Chronischer Stress entsteht, wenn das vom Stressor hervorgerufene Ungleichgewicht aufgrund dessen Intensität, Dauer oder Häufigkeit nicht durch eine entsprechende Anpassungsreaktion beseitigt werden kann (Heinrichs et al., 2015). Eine andauernde, übermäßige, unangemessene Regulation der Stressreaktion erhöht in diesem Zusammenhang das Risiko für körperliche und psychische Gesundheitsprobleme (Gunnar & Quevedo, 2007; Williams & Edwards, 2010). Mögliche Folgen sind, vor allem bei chronischem Stress im jungen Lebensalter, eine Dauerstimulation der HPA-Achse mit resultierender erhöhter Empfänglichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Gedächtnisstörungen, Depressionen, Angststörungen und andere Verhaltensstörungen (Kirschbaum et al., 1996; Lupien et al., 1997; Leonard & Song, 1999; Kim & Maes, 2003; McEwen, 2007; Juruena, 2014). Im Vergleich zu akut wirkenden Stressoren kann vor allem chronischer Stress außerdem die Immunabwehr vermindern (Nater et al., 2011). Daher erscheinen funktionierende Kompensationsmechanismen, zum Beispiel eine gesunde Lebensweise mit ausreichender körperlicher Aktivität, Entspannungstechniken und sozialer Rückhalt, von großer Bedeutung, um anhaltender Belastung entgegenzuwirken (McEwen, 2007).

2.2.2 Die physiologische Stressreaktion

Stress bewirkt je nach Intensität, Dauer und Häufigkeit seiner Einwirkung auf den menschlichen Körper eine komplexe Reaktion. Diese wird vornehmlich über zwei

hormonelle Stressachsen vermittelt: die Sympathicus-Nebennierenmark-Achse (SAM-Achse) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Beide werden durch psychosozial-emotionale sowie physische Stressoren aktiviert (Kudielka et al., 2007). Sie unterliegen Wechselwirkungen und haben teils synergistische Effekte (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Abbildung 7 fasst die physiologische Stressreaktion schematisch zusammen. Da die Sympathicus-Nebennierenmark-Achse für die vorliegende Arbeit nur von untergeordneter Bedeutung ist, soll diese hier nur in Grundzügen dargestellt werden.

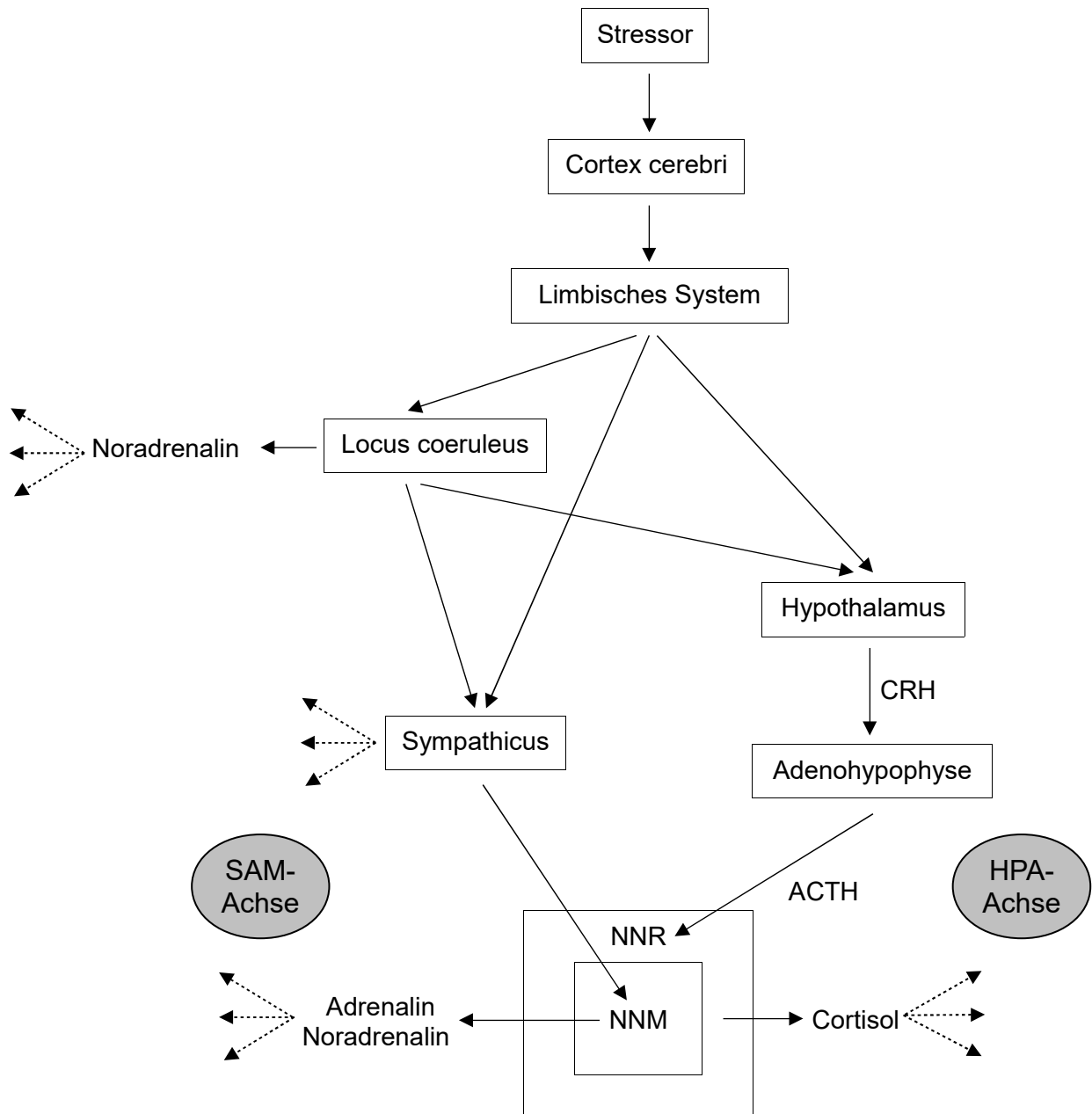


Abb. 7: Grundprinzip der physiologischen Stressreaktion

Quelle: eigene Abbildung

Ein adäquater Stressor bewirkt die Auslösung eines Aktionspotentials, welches über den Cortex cerebri zum Limbischen System geleitet wird. Dort können bei emotionaler Erregung unter anderem der Locus coeruleus zur Produktion von Noradrenalin angeregt, andererseits auch die Stressachsen aktiviert werden. So werden über die Sympathicus-Nebennierenmark-Achse (SAM-Achse) der Sympathicus mit zahlreichen vegetativen Reaktionen und schließlich das Nebennierenmark zur Ausschüttung von Katecholaminen, vor allem Adrenalin und Noradrenalin, stimuliert. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) wird durch die Stimulation des Hypothalamus zur Ausschüttung von CRH initiiert. Dieses bewirkt die Produktion von ACTH aus der Adenohypophyse, welches die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde zur Folge hat. Sowohl Cortisol als auch Katecholamine werden über den Blutweg zu den Organen transportiert, wo sie typische Reaktionen zur Stressbewältigung begünstigen.

Gestrichelte Linien stellen die Effekte auf Zielorgane, -gewebe und -zellen dar.

Anmerkungen: HPA-Achse – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, SAM-Achse – Sympathicus-Nebennierenmark-Achse, NNM – Nebennierenmark, NNR – Nebennierenrinde, CRH – Corticotropin-releasing Hormon, ACTH – Adrenocorticotropes Hormon

2.2.2.1 Die Sympathicus-Nebennierenmark-Achse

Eine Vielzahl von physischen Stressoren wie Schmerzen, akutem Blutverlust, Atemnot oder Infektion, aber auch psychogenen aversiven Reizen, die beispielsweise Angst oder Vermeidung auslösen, erfordern für deren Bewältigung eine schnelle Anpassung der Körperfunktionen (Herman et al., 2003). Eine unmittelbare Sofortreaktion auf eine solche Stressexpositionen erfolgt über die Sympathicus-Nebennierenmark-Achse (englisch Sympathetic-Adrenal-Medullary Axis, SAM-Achse) binnen weniger Sekunden (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

Die Aktivierung dieser Stressachse kann prinzipiell von übergeordneten Regionen im Zentralnervensystem, vor allem vom Hypothalamus, dem limbischen System und der Formatio reticularis, aber auch mittels viszeraler Reflexe direkt aus dem Rückenmark oder Hirnstamm gesteuert werden. Zunächst werden präganglionäre sympathische Neuronen im Seitenhorn des thorakalen und lumbalen Rückenmarks (Th1-L2) erregt. Sie gelangen über die jeweiligen Vorderwurzeln und Rami communicantes albi zunächst zu den paravertebralen Grenzstrangganglien, wo sie ihr Aktionspotential cholinerg auf das jeweilige postganglionäre Neuron übertragen. Diese leiten die Erregung zum Teil über prävertebrale Ganglien und deren Plexus schließlich zu den vegetativ innervierten inneren Organen und Geweben. Die Erregungsübertragung erfolgt dort noradrenerg. Die Auswirkungen sympathischer Erregung auf die Organe sind vielfältig. Tabelle 1 fasst die wichtigsten zusammen (Trepel, 2008; Ulrich-Lai & Herman, 2009; Jänig, 2010).

Eine besondere Stellung nimmt in diesem Zusammenhang das Nebennierenmark ein. Durch die Aktivierung der adrenomedullären chromaffinen Zellen über präganglionäre sympathische Neuronen setzen diese das in ihren Granula gespeicherte Adrenalin, in geringerem Maße auch Noradrenalin ins Blut frei. Die ausgeschütteten Katecholamine bewirken unter anderem eine Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit durch Erhöhung der Herzfrequenz, kardialen Pumpfunktion und des Blutdrucks, aber auch eine vermehrte Mobilisation von Energiereserven durch katabole Stoffwechselprozesse (Vollmer, 1996; Ulrich-Lai & Herman, 2009; Jänig, 2010).

Bei emotionaler Erregung unter Stress vermittelt die Amygdala eine vermehrte Produktion von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus zur Sicherstellung von Vigilanz und Aufmerksamkeit in einer potentiellen Gefahrensituation, aber auch zur

Mitaktivierung der HPA-Achse. Auch Adrenalin aus dem Nebennierenmark ist in der Lage, die Noradrenalinausschüttung aus dem Locus coeruleus über den Nervus vagus und Nucleus tractus solitarii zu stimulieren. (Morilak et al., 2005; Gunnar & Quevedo, 2007; Roozendaal et al., 2009).

Die Aktivierung der SAM-Achse induziert somit die von Cannon (1915) erstmals beschriebene „Fight-or-flight-Reaktion“, die den Organismus in die Lage versetzen soll, eine mögliche Gefahrensituation zu bewältigen.

Tabelle 1: Einfluss des Sympathicus auf wichtige Organsysteme

Erfolgsorgan bzw. -organsystem	Sympathicuswirkung
Auge	Mydriasis
Drüsen	
Schweißdrüsen	Sekretionssteigerung
Speicheldrüsen	Sekretionsminderung, Sekreteindickung
Nebennierenmark	Sekretion (v. a. Adrenalin)
Herz	Steigerung der Herzfrequenz, Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Kontraktionskraft
Blutgefäße	Konstriktion im Gastrointestinaltrakt und der Haut Dilatation an Skelettmuskulatur und Herz
Bronchien	Bronchodilatation, Sekretionsminderung der Bronchialdrüsen
Gastrointestinaltrakt	Minderung der Peristaltik, Kontraktion des Magensphinkters
Leber	Glykogenolyse
Gallenblase	Relaxation
Fettgewebe	Lipolyse
Pankreas	Sekretionsminderung (exokrin und endokrin)
Harnblase	Kontraktion des Sphinkters
Uterus	schwanger: Kontraktion nicht schwanger: Relaxation
Genitale	Ejakulation
Mm. arrectores pili	Kontraktion

Quelle: modifiziert nach Handwerker & Kress, 2008, S. 682 sowie Trepel, 2008, S. 319

2.2.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Regulation vieler Hormonachsen sowie die Synthese und Steuerung ihrer Hormone erfolgen allgemein über das Zusammenspiel und die Wechselwirkungen von Hypothalamus, Hypophyse und den Hormondrüsen. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (englisch Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA-Achse) stellt eine wichtige Verbindung zwischen dem zentralen Nervensystem und dem hormonellen System dar, welche die Reaktionen des Körpers auf verschiedene Stressoren steuert (Kudielka et al., 2007; Wichmann et al., 2017b).

Adäquater Reiz

Adäquate sensorische Reize aus der Umwelt werden von den Sinnesorganen durch Transduktion und Transformation in neuronale Information verschlüsselt und über afferente Nerven zum Zentralen Nervensystem geleitet (Alzheimer, 2008; Handwerker & Schmelz, 2010). Dort werden diese vom Thalamus und bestimmten kortikalen Hirnregionen in den Frontallappen, beispielsweise dem präfrontalen Kortex, geleitet, verarbeitet und hinsichtlich deren Bedeutung und Wichtigkeit kognitiv bewertet. Bei entsprechender Relevanz kann über neuronale Verbindungen vom präfrontalen Kortex zum limbischen System eine affektive Reaktion ausgelöst werden. Von den Strukturen des limbischen Systems ausgehend existieren Verbindungen zum Hypothalamus, welche unter anderem eine Aktivierung der HPA-Achse nach sich ziehen kann (Dickerson & Kemeny, 2004).

Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde

Neuroendokrine parvozelluläre Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus produzieren das Corticoliberin bzw. Corticotropin-releasing Hormon (CRH) durch limitierte Proteolyse aus seinem Prohormon und leiten es in die Region der Eminentia mediana. Dort gelangt es in das Blut des hypothalamohypophysären Pfortadersystems und wird darüber zur Adenohypophyse transportiert (Sawchenko et al., 2000; Köhrle & Petrides, 2007; Schiebler & Korf, 2007; Jänig, 2010).

Im Hypophysenvorderlappen stimuliert CRH durch Rezeptorbindung einerseits direkt die basophilen Zellen zur Synthese des Corticotropins bzw. Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus seinem Prohormon Proopiomelanocortin und dessen Inkretion

in den Blutkreislauf, andererseits wirkt es beispielsweise aktivierend auf die Funktion des Sympathicus und zeigt proinflammatorische Eigenschaften (Köhrle & Petrides, 2007; Schiebler & Korf, 2007; Lang, 2010).

ACTH fördert unter anderem das Wachstum der Nebennierenrinde und beeinflusst die Enzymexpression der Steroidhormonsynthese. Ferner zeigt es eine stimulierende Wirkung auf die Insulinausschüttung und die Lipolyse (Lang, 2010). Seine wichtigste Wirkung ist jedoch die Initiierung der Synthese von Cortisol und anderen Glucocorticoiden aus Cholesterin in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde über G_s-Protein-gekoppelte Signaltransduktion (Köhrle & Petrides, 2007).

Nachdem das Cortisol ins Blut abgegeben wurde, liegt es aufgrund seiner Lipophilie zu 90-95 % an Plasmaproteine, vor allem an das Transcortin (Corticosteroid binding globulin, CBG), gebunden und nur zu 5-10 % als freies Cortisol vor. Nur der freie Anteil ist biologisch aktiv und in der Lage, die Zellmembranen zu durchdringen, um intrazelluläre Mineralo- und Glucocorticoidrezeptoren zu aktivieren. Damit beeinflusst er die Transkription von Genen, um so die cortisoltypischen Wirkungen zu initiieren. (Köhrle & Petrides, 2007; Kudielka et al., 2007; Foley & Kirschbaum, 2010; Lang, 2010). Glucocorticoide, insbesondere das Cortisol, entfalten ihre Wirkungen einerseits rasch über nichtgenomische, andererseits verzögert über genomische Mechanismen. Dabei werden die nichtgenomischen Effekte zu einem nicht unerheblichen Teil über den Second Messenger Annexin-1 vermittelt, der die Wirkungen an den Zielzellen auslöst (Ritter, 2008).

Cortisol zählt zu den am besten erforschten Markern der akuten Stressantwort. Bis heute steht es im Zentrum der Erforschung zahlreicher wissenschaftlicher Fragestellungen. Seine Konzentration steigt sowohl im Speichel als auch im Serum binnen weniger Minuten nach Beginn der Stimulation an, erreicht bereits 10-30 Minuten nach Wegfall des Stressors seine Maximalkonzentration und fällt im Anschluss allmählich binnen 60-90 Minuten auf das Ruhenniveau ab (de Kloet et al., 2005; Foley & Kirschbaum, 2010). ACTH erreicht sein Maximum etwa 10-20 Minuten vor dem des Cortisols (Dickerson & Kemeny, 2004). Im Vergleich zur SAM-Achse erscheint die Aktivierung der HPA-Achse demnach aufgrund ihrer Latenz von mehreren Minuten etwas verzögert und träge (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

Funktionen des Stresshormons Cortisol

Das Steroidhormon Cortisol hat unter anderem wichtige regulatorische Funktionen im

Energiestoffwechsel. Es ist in der Lage, mittelfristig Energiereserven für Stoffwechselprozesse zur Deckung eines akuten Mehrbedarfs zu mobilisieren und in der Folge den Blutglucosespiegel zu erhöhen. Diesen Effekt vermittelt es über eine Steigerung der Gluconeogenese durch Aktivierung des Schlüsselenzyms Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase bei gleichzeitiger Hemmung der Glykolyse und Steigerung der intestinalen Glucoseabsorption. Zur Bereitstellung von ausreichend Substraten für die Glucoseproduktion wirkt es katabol auf Fettgewebe und Muskelproteine. Bei dauerhaft erhöhtem Cortisolspiegel im Blut führt dies unter anderem zu einer Muskelatrophie (Köhrle & Petrides, 2007; Ritter, 2008; Lang, 2010).

Weitere bedeutende Wirkungen des Cortisols beeinflussen die Zusammensetzung des Blutes und Funktion des Immunsystems. So begünstigt es die Gerinnungseigenschaften des Blutes durch Steigerung der Thrombopoese. Außerdem verändert es die Zusammensetzung des Differentialblutbildes durch eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten bei gleichzeitiger Verminderung der Zahl an Eosinophilen, Basophilen, Monozyten und Makrophagen sowie einer gesteigerten Apoptose der T-Lymphozyten und Hemmung der Bildung von Immunglobulinen. Die Extravasation der Leukozyten in potentiell entzündetes Gewebe wird unterdrückt. Aufgrund des relativen Mangels vor allem an Makrophagen und Lymphozyten werden weniger proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 oder der Tumornekrosefaktor gebildet.

Ferner wirkt Cortisol der Prostaglandinsynthese durch die Hemmung der Cyclooxygenase-2 entgegen. Cortisol zeigt in der Folge eine überwiegend immunsuppressive und antiphlogistische Wirkung durch Unterdrückung der zellulären und auch humoralen Immunantwort (McKay & Cidlowski, 1999; Dickerson & Kemeny, 2004; Köhrle & Petrides, 2007; Ritter, 2008; Lang, 2010). Die immunsupprimierende Wirkung erreicht es ebenso über die Regulation des Transkriptionsfaktors NF- κ B (McKay & Cidlowski, 1998). Infolge der Inhibierung von NF- κ B werden weniger pro-inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 synthetisiert (Rhen & Cidlowski, 2005). In bestimmten Situationen können Glucocorticoide aber auch die Antikörperproduktion durch aktivierte B-Lymphozyten stimulieren und so eine gezielte Immunantwort unterstützen (Fauci et al., 1977; Besedovsky et al., 1979).

Cortisol zeigt weitere Wirkungen auf andere Organsysteme. So unterstützt es die

Funktion der Osteoklasten und hemmt die der Osteo-, Chondro- und Fibroblasten. Es behindert die Kollagensynthese und wirkt der intestinalen und renalen Calcium- und Phosphatabsorption entgegen. In der Folge kann es an Substrat für den Aufbau qualitativ hochwertigen Binde- und Stützgewebes mangeln, sodass es infolge längerfristig erhöhter Glucocorticoide zu Osteoporose, Hautatrophie, Wundheilungsstörungen oder Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter kommen kann. Cortisol fördert die Bildung und Sekretion der Magensäure, hemmt jedoch die Produktion des schützenden Schleims, kann also ulcerogen wirken. Seine mineralocorticoide Wirkung führt zu einer verstärkten renalen Natriumabsorption, in deren Folge Cortisol eine arterielle Hypertonie begünstigen kann. Auch beeinflusst es die Merkfähigkeit, Stimmungslage, das Hungerempfinden und den intraokularen Druck. Während der fetalen Entwicklung hat Cortisol eine besondere Bedeutung für die Entwicklung zahlreicher Organe. Es induziert beispielsweise die Surfactantproduktion und unterstützt die Lungenreifung. Nicht zuletzt hat Cortisol erheblichen Einfluss auf andere Hormonachsen, es supprimiert zum Beispiel die TSH- oder auch die Gonadotropinfreisetzung (Ritter, 2008; Lang, 2010).

Regulation der HPA-Achse

CRH und ACTH werden unter Ruhebedingungen, also ohne externe Modifikation oder Stimulation, pulsatil mit typischen tageszeitlichen Schwankungen ausgeschüttet. So entsteht in Bezug auf Cortisol ein zirkadianer Rhythmus mit einem Konzentrationsminimum in der Nacht, dem Anstieg am Morgen auf sein Maximum und einem langsamen Abfall im Laufe des Tages (Dickerson & Kemeny, 2004; Ritter, 2008; Debono, 2009). Dieser Biorhythmus kann unter anderem durch den Einfluss von hellem Licht, Kaffee, Sport oder infolge unterbrochenen Nachtschlafes gestört werden (Leproult et al., 1997; Lovallo et al., 2006; Junj et al., 2010; Fuqua & Rogol, 2013).

Entsprechend ihrer Stimulation durch Stressreize erfährt die HPA-Achse eine zentralnervöse Steuerung ausgehend von der Regio preoptica, verschiedenen Strukturen des limbischen Systems und des Mesenzephalons über laterale Anteile des Hypothalamus. Zusätzlich verfügt sie über eine Autoregulation nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung zum Schutz vor einer potentiell schädigenden exzessiven HPA-Aktivierung (Abelson et al., 2007). Eine hohe Konzentration an Cortisol im peripheren Blut bewirkt eine Verminderung der Ausschüttung von ACTH

und CRH. Auch hohe Spiegel von ACTH hemmen die Inkretion von CRH sowie auch ACTH selbst (Ritter, 2008; Jänig, 2010).

Die Stressantwort der HPA-Achse beeinflussende Faktoren

Die Reaktivität der HPA-Achse auf psychosozialen Stress wird von zahlreichen Faktoren moduliert. Unter anderem haben das Alter und Geschlecht, aber auch Hormone, Genussmittel oder soziale Rahmenbedingungen Einfluss auf den Ablauf und das Ausmaß einer Stressreaktion.

In früheren Forschungsarbeiten zeigten typischerweise jüngere Männer ausgehend von identischen Baselinekonzentrationen unter Stressexposition einen signifikant höheren Anstieg des ACTH im Vergleich zu Frauen und älteren Männern (Kirschbaum et al., 1992b; Kirschbaum et al., 1999; Kudielka et al., 2004; Kudielka et al., 2007; Foley & Kirschbaum, 2010).

Kudielka und Kollegen (2004) untersuchten die stressinduzierte Cortisolantwort in verschiedenen Altersgruppen bei Frauen und Männern. Im Ergebnis beschrieben sie keine Geschlechtsunterschiede für freies Cortisol und Gesamtplasmacortisol im Kindes- und jungen Erwachsenenalter. Jedoch fiel ein ausgeprägter Anstieg des freien Cortisols bei älteren Männern mit einem Durchschnittsalter von 67,3 Jahren und eine im Vergleich zu den anderen Studienpopulationen ausgeprägtere Antwort des Gesamtplasmacortisols bei postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution auf. Als mögliche Ursache diskutierten die Autoren die unterschiedlichen Konzentrationen von Cortisol-bindenden Plasmaproteinen im Blut (Rohleder et al., 2002; Kudielka et al., 2004). Als weiterer Unterschied fand sich bei Männern ein höherer Cortisolspiegel in Erwartung einer stressbehafteten Situation, während dieser bei Frauen nicht erhöht war (Kirschbaum et al., 1992b). Frauen in der Lutealphase ihres Zyklus hatten nach Stresseinwirkung höhere ACTH- und Speichelcortisolwerte als in der Follikelphase. Bei Einnahme oraler Kontrazeptiva lagen die gemessenen Werte noch niedriger als in der Follikelphase, was auf die gesteigerte Produktion von Transcortin infolge der Einnahme oraler Kontrazeptiva zurückzuführen ist (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka et al., 2007). Signifikante Unterschiede in der Herzfrequenzreaktivität oder dem subjektiven Stressempfinden konnten zwischen Frauen mit und ohne oraler Kontrazeption nicht beobachtet werden (Kirschbaum et al., 1995b). Kirschbaum und Kollegen (1999) stellten für die Speichelcortisolantwort nach Stressinduktion folgende Rangfolge für die

gemessenen Konzentrationen auf: Frauen in der Lutealphase > Männer > Frauen in der Follikelphase > Frauen mit oraler Kontrazeption. Eine zusätzliche Bestimmung des Cortisols in Blutproben erbrachte nicht die im Speichelcortisol beobachteten Gruppenunterschiede in Bezug auf Geschlecht und Zyklusphase (Kirschbaum et al., 1999; Kelly et al., 2008).

Während der Schwangerschaft und Stillperiode unterliegt der weibliche Hormonhaushalt komplexen Veränderungen. Im Allgemeinen steigt der Baseline-Cortisolspiegel während der Schwangerschaft vorübergehend an, während Stressantworten auf akute Belastung zunehmend schwächer werden, was sich bis in die Stillperiode fortsetzt (Heinrichs et al., 2001; La Marca-Ghaemmaghami & Ehlert, 2015).

Zahlreiche Genussmittel verändern die Funktionsweise der HPA-Achse. So wirkt Nikotin als potenter Aktivator der Stressachse. Bereits das Rauchen von zwei Zigaretten führt unter anderem zu einem signifikanten Anstieg des Plasma- und Speichelcortisols (Winternitz & Quillen, 1977; Kirschbaum et al., 1992c). Der Anstieg des ACTH und Cortisols infolge psychosozialen Stresses ist jedoch bei Gewohnheitsrauchern, vor allem bei Frauen, im Vergleich zu Nichtrauchern vermindert (Kirschbaum et al., 1993b; Kirschbaum et al., 1994; Rohleder & Kirschbaum, 2006a). Typisch für Raucher ist eine geringgradige systemische Entzündungsreaktion, die sich durch eine vermehrte Anzahl von Makrophagen und erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 oder C-reaktiven Proteins zeigt (Taaffe et al., 2000; Bazzano et al., 2003; Kangavari et al., 2004; Wannamethee et al., 2005). Neben Nikotin konnte auch für andere Genussmittel ein Einfluss auf die Stressantwort gezeigt werden. Koffein und Alkohol zeigten unter bestimmten Voraussetzungen stimulierende Effekte auf die HPA-Achse in Zusammenhang mit Stress (al'Absi et al., 1998; Zimmermann et al., 2004). Auch die Nahrungsaufnahme ist bedeutsam. Ein niedriger Blutglucosespiegel verhindert die typische stressbedingte Aktivierung der HPA-Achse (Kirschbaum et al., 1997). Kirschbaum und Kollegen (1995a) konnten bezüglich des sozialen Einflusses auf die Stressreaktivität zeigen, dass Männer in Begleitung ihres Partners beim TSST eine deutlich schwächer und in Begleitung einer fremden Person eine etwas schwächer ausgeprägte Cortisolantwort aufwiesen als ohne Begleitung. Für Frauen konnten die Autoren ein gegenteiliges Phänomen nachweisen. Frauen zeigten in Begleitung ihres Partners einen stärkeren Cortisolanstieg als ohne Unterstützung oder mit einer

fremden Person (Kirschbaum et al., 1995a).

Auch der persönliche Umgang eines Menschen mit einer stressbelasteten Situation hängt maßgeblich von der Reaktivität seiner HPA-Achse ab. So kann ein gezieltes Training von Stressmanagementtechniken nicht nur das subjektive Empfinden verändern, sondern auch die neuroendokrine Stressantwort reduzieren (Gaab et al., 2003). Persönlichkeitsfaktoren hingegen spielen bei einmaliger Stressexposition eine eher untergeordnete Rolle (Brandtstädter et al., 1991; Kirschbaum et al., 1992a). Die wiederholte Exposition mit demselben Stressreiz, beispielsweise die mehrfache Teilnahme am TSST, führt bei einem größeren Teil der Menschen zu einem Habituationseffekt. Bei diesen „Low responders“ erfolgt mit zunehmender Reizwiederholung eine Abschwächung der durch die HPA-Achse vermittelten Stressantwort. „High responders“ hingegen zeigen einen unverminderten Cortisolanstieg nach mehrfacher Reizexposition (Kirschbaum et al., 1995c; Wüst et al., 2005). Bei der Sympathicus-Nebennierenmark-Achse wurde bisher kein solcher Gewöhnungseffekt beschrieben (Schommer et al., 2003).

Genetische Faktoren beeinflussen den Ruhecortisolspiegel und die Stressantwort der HPA-Achse (Bartels et al., 2003; Wüst et al., 2004).

Nicht zuletzt verändern auch bestimmte psychosomatische Krankheitsbilder, Krebserkrankungen oder solche aus dem atopischen Formenkreis die neuroendokrine Reaktivität auf Stress (Foley & Kirschbaum, 2010).

2.2.3 Zytokine als regulatorische Elemente im Rahmen der Stress- und Immunreaktion

Als Zytokine bezeichnet man eine Gruppe von Polypeptiden und Proteinen mit zahlreichen regulatorischen Funktionen im Rahmen von Infektion, Verletzung oder sonstigem Stress. Dabei sind Zytokine unter anderem Teil der komplexen inflammatorischen Prozesse, der Signaltransduktion, Proliferation und Differenzierung von Zellen im Rahmen der Immunantwort. Ihre Wirkungen werden vornehmlich autokrin oder parakrin ausgelöst. Man teilt die Zytokine in Interleukine, Interferone, Chemokine und Wachstumsfaktoren ein. Funktionell kann man grob in proinflammatorische, zum Beispiel die Interleukine 1 oder 6, und antiinflammatorische Zytokine wie das Interleukin-10 unterscheiden (Heinrich et al.,

2007; Hoge et al., 2009).

2.2.3.1 Interleukin-10 und seine funktionelle Bedeutung

Natürliches, menschliches Interleukin-10 ist chemisch betrachtet ein Homodimer aus zwei Polypeptidketten, die nicht kovalent miteinander verbunden sind, und hat damit strukturell Ähnlichkeit mit Interferon γ (Walter & Nagabhusan, 1995; Walter et al., 1995; Zdanov et al., 1995; Zdanov et al., 1996; Syto et al., 1998). Produziert und ausgeschüttet wird es von einer Vielzahl von Zellen, hauptsächlich jedoch von Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten (Moore et al., 2001; Ng et al., 2013). Die Interleukin-10-Rezeptoren bestehen aus mindestens zwei Untereinheiten der Gruppe der Interferon-Rezeptoren (Moore et al., 2001). Sie werden vornehmlich von den meisten hämatopoetischen Zellen exprimiert, können aber auch auf der Membran nicht-hämatopoetischer Zellen gefunden werden (Ho et al., 1993; Tan et al., 1993; Liu et al., 1994; Carson et al., 1995; Liu et al., 1997; Moore et al., 2001). Bindet Interleukin-10 an seinen Rezeptor, so wird eine Signaltransduktionskaskade ausgelöst. Am besten untersucht ist hierzu der Jak1/stat3-Signalweg. Es konnten jedoch mehrere alternative Wege der Signalübertragung nachgewiesen werden, die eine Vielzahl von Wirkungen ermöglichen (Weber-Nordt et al., 1996; Ito et al., 1999; Moore et al., 2001).

Funktionell wirkt Interleukin-10 überwiegend antiinflammatorisch. Es reguliert die Proliferation, Differenzierung und Funktionen zahlreicher an der Immunantwort beteiligter Zellen. So ist es beispielsweise in der Lage, die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen sowie deren Fähigkeit zur Antigenpräsentation und Zytokinproduktion zu hemmen. Dies betrifft vorrangig proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF und bestimmte Chemokine, aber auch Interleukin-10 selbst im Sinne einer negativen Rückkopplung (de Waal Malefyt et al., 1991a; Fiorentino et al., 1991a; Rossi et al., 1997; Asadullah et al., 2003). In der Folge vermindert sich die proinflammatorische Zytokinfreisetzung durch verschiedene T-Lymphozyten und Natürliche Killerzellen am Ort der Immunreaktion (de Waal Malefyt et al., 1991b; Fiorentino et al., 1991b; Ding & Shevach, 1992; Hsu et al., 1992). Seine antientzündlichen Wirkungen auf Monozyten und Makrophagen bewirkt Interleukin-10 jedoch nicht nur über eine verminderte Zytokin- und Chemokinausschüttung,

sondern auch beispielsweise durch die Hemmung der Expression der Cyclooxygenase-2 und der konsekutiven Verminderung der Produktion von Prostaglandin E2 (Niiro et al., 1994; Niiro et al., 1995). IL-10-Knockout-Mäuse zeigten zudem eine verminderte Fähigkeit zur Nozizeption im Vergleich zum Wildtyp (Tu et al., 2003). Ob diese Beobachtung auch auf den Arachidonsäuremetabolismus zurückgeführt werden kann, ist bisher nicht sicher geklärt.

Ähnlich zur Wirkung bei den Monozyten und Makrophagen vermindert Interleukin-10 auch bei neutrophilen Granulozyten die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-8 und TNF sowie bestimmter Chemokine mit dem vergleichbarem Ergebnis einer Unterdrückung von Immunantwort und Entzündungsreaktion. Darüber hinaus begünstigt IL-10 die Freisetzung von IL-1-Rezeptorantagonisten durch Neutrophile. Dadurch sollen die proinflammatorischen Eigenschaften des Interleukin-1 abgeschwächt werden (Cassatella et al., 1993; Cassatella et al., 1994; Kasama et al., 1994; Wang et al., 1994; Marie et al., 1996; Cassatella et al., 1997; Gasperini et al., 1999).

Interleukin-10 begünstigt die Proliferation von B-Lymphozyten zu Plasmazellen, was zu einer vermehrten Produktion spezifischer Immunglobulinen führt (Rousset et al., 1992; Merville et al., 1995; Rousset et al., 1995; Choe & Choi, 1998). Ferner verbessert IL-10 das Überleben von B-Lymphozyten beispielsweise durch vermehrte Produktion des Anti-Apoptose-Proteins bcl-2 oder einer erhöhten Telomeraseaktivität in B-Lymphozyten (Levy & Brouet, 1994; Itoh & Hirohata, 1995; Hu & Insel, 1999). Es konnte gezeigt werden, dass IL-10 die proinflammatorische Zytokinproduktion von CD4⁺ T-Helferzellen, vornehmlich vom Typ 1, hemmt, die Proliferation und Effekte CD8⁺ zytotoxischer und regulatorischer T-Lymphozyten jedoch stimuliert (de Waal Malefyt et al., 1991b; Fiorentino et al., 1991b; Jinquan et al., 1993; Groux et al., 1998; Rowbottom et al., 1999; Santin et al., 2000; van Duinen et al., 2008).

Aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkungen nimmt Interleukin-10 eine protektive Funktion beim Systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), einer Sepsis und bestimmten infektiösen Erkrankungen ein. Dabei zielt seine Wirkung einerseits auf eine wirksame Eliminierung der oft mikrobiellen Noxen durch das Immunsystem und begrenzt andererseits die unspezifische Schädigung körpereigenen Gewebes im Rahmen der Entzündungsreaktion. Diesbezüglich kann IL-10 den Organismus vor vor schweren systemischen Komplikationen des

septischen Geschehens wie beispielsweise ausgedehnten Nekrosen und Fibrosierungen, einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder dem septischen Multiorganversagen schützen (Gómez-Jiménez et al., 1995; Marchant et al., 1995; Sherry et al., 1996; Neidhardt et al., 1997; van der Poll et al., 1997; Moore et al., 2001).

Durch seine Schlüsselrolle bei der Differenzierung und Funktion regulatorischer T-Lymphozyten nimmt Interleukin-10 eine besondere Rolle in der Kontrolle von Immunantwort und Immuntoleranz ein und hält diese im Gleichgewicht. Es spielt ähnlich wie IL-4 oder TGF- β eine essentielle Rolle in der Immuntoleranz körpereigener Antigene (Bridoux et al., 1997; Weiner, 1997; Seddon & Mason, 1999; Seddon & Mason, 2000).

IL-10 beeinflusst zahlreiche Erkrankungen mit autoimmuner Genese wie Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoide Arthritis oder multiple Sklerose (Saxena et al., 2015). Dabei hat es jedoch keine einheitliche Wirkung, sondern kann je nach Krankheit eine gewisse protektive oder auch destruktive Rolle einnehmen. So konnte zum Beispiel im Mausmodell gezeigt werden, dass IL-10-defiziente Tiere signifikant häufiger an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder anderen übermäßigen Entzündungsreaktionen erkranken (Kühn et al., 1993; Berg et al., 1995a; Berg et al., 1995b; Berg et al., 1996). Regulatorische T-Lymphozyten, die viel IL-10 produzieren, würden die Zusammensetzung der Darmflora beeinflussen und entzündliche Prozesse an der Darmschleimhaut hemmen (Groux et al., 1997; Asseman et al., 1999; Groux & Powrie, 1999). Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses hingegen sind erhöhte Serumspiegel des Interleukin-10 mit hoher Krankheitsaktivität assoziiert (Llorente et al., 1993; Houssiau et al., 1995; Llorente et al., 1995; Lacki et al., 1997; Llorente et al., 1997). In der Literatur wird der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen IL-10 zu therapeutischen Zwecken diskutiert (Llorente et al., 2000).

Eine zentrale Rolle nimmt Interleukin-10 im Rahmen der spezifischen Immuntherapie zur Behandlung von Allergien ein. Dieses Therapieverfahren hat eine vermehrte Ausschüttung von IL-10 durch bestimmte CD4⁺ T-Lyphozyten zum Ziel (Francis et al., 2003; Jutel et al., 2003). Durch eine konsekutive Verminderung von Interleukin-4 und der Antigenpräsentation soll die Funktion der T-Helferzellen vom Typ 2 unterdrückt und dadurch unter anderem die Bildung von IgE vermindert werden (Taylor et al., 2007; Taylor et al., 2009).

Des Weiteren zitieren Moore und Kollegen (2001) zahlreiche Publikationen, die eine Assoziation von erhöhten Serumkonzentrationen des Interleukin-10 mit verschiedenen Tumorentitäten, zum Beispiel Tumoren der Ovarien, dem Melanom oder Lymphom untersuchen. Diebezüglich diskutieren die Autoren die Rolle des IL-10 als prognostischer Marker bei diesen Tumorerkrankungen und beschreiben eine negative Prognose mit schlechterem Outcome bei hohen Konzentrationen des Zytokins.

In verschiedenen Tiermodellen konnte der Einfluss von Interleukin-10 auf das Schlafverhalten gezeigt werden. Demnach hemmt das Zytokin bei Mäusen, Ratten und Hasen unter Lichteinfluss den spontanen Non-REM-Schlaf, in hohen Dosen auch den REM-Schlaf. Bei Dunkelheit trat dieser Effekt jedoch nicht auf (Opp et al., 1995; Kushikata et al., 1999; Toth & Opp, 2001; Vitkovic et al., 2001). Diese schlafhemmende Wirkung ist jedoch nicht spezifisch für Interleukin-10. In ähnlicher Form konnte sie auch für TGF- β , IL-4 und IL-13 nachgewiesen werden (Kushikata et al., 1998; Kubota et al., 2000).

Für die vorliegende Arbeit besonders interessant sind die komplexen Wechselbeziehungen des Interleukin-10 mit der HPA-Achse. IL-10 stimuliert sowohl die Ausschüttung von CRH in der Eminentia mediana des Hypothalamus als auch die des ACTH aus den basophilen Zellen in der Hypophyse (Hughes Jr & Chin, 1994; Stefano et al., 1998; Smith et al., 1999). In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, wo die IL-10-Rezeptoren in besonders hoher Dichte zu finden sind, hemmt es jedoch die synthesefördernden Effekte des ACTH auf die Produktion der Glucocorticoide und auf bestimmte an der Steroidsynthese beteiligten Proteine und Enzyme (Koldzig-Zivanovic et al., 2006). Belegt werden konnte diese Beobachtung am Mausmodell: IL-10-defiziente Knockout-Mäuse produzierten unter basalen Bedingungen sowie unter Stress drei- bis fünfmal so viel Glucocorticoide, vor allem Corticosteron, wie IL-10-produzierende Wildtyp-Mäuse (Smith et al., 1999; Koldzig-Zivanovic et al., 2006). Eine insoweit zu vermutende Erhöhung des ACTH-Spiegels aufgrund der IL-10-Wirkung konnte hier nicht nachgewiesen werden (Koldzig-Zivanovic et al., 2006).

Interleukin-10 ist damit in der Lage, die Synthese von Glucocorticoiden zu begrenzen (Smith et al., 1999). Umgekehrt gehen verschiedene Studien davon aus, dass Glucocorticoide die IL-10-Produktion stimulieren (Tabardel et al., 1996; van der Poll

et al., 1996a,b; O'Garra & Barrat, 2003). Dadurch wird die Aktivität der HPA-Achse im Sinne eines sich selbst begrenzenden Prozesses gehemmt (Roque et al., 2003). Damit vereinbar ist die Beobachtung mehrerer Studien, dass die Serumkonzentration des Interleukin-10 infolge der Reaktion auf einen Stressor erhöht ist (Goldman & Stordeur, 1997; Shibata et al., 1997; Marshall Jr et al., 1998; Woiciechowsky et al., 1998; Riese et al., 2000). Demnach existiert eine enge Beziehung zwischen IL-10 und der Stressantwort sowie der normalen Glucocorticoidhomöostase (Koldzig-Zivanovic et al., 2006).

2.2.3.2 Wechselwirkungen ausgewählter Zytokine mit der HPA-Achse und deren Bedeutung unter psychosozialem Stress

Die HPA-Achse steht in komplexen Wechselbeziehungen zum Immunsystem. Diese lassen sich vereinfacht mittels eines Regelkreises darstellen (Besedovsky & del Rey, 2000; del Rey & Besedovsky, 2000). Wird eine spezifische zelluläre Immunantwort infolge einer Infektion, Entzündung, eines autoimmunen oder neoplastischen Prozesses ausgelöst, so werden von bestimmten Leukozyten, beispielsweise von aktivierten Makrophagen, Zytokine freigesetzt (de Rijk et al., 1991; Besedovsky & del Rey, 2000). Die Interleukine 1, 1 β und 6, TNF α und IFN γ zeigen eine aktivierende Wirkung auf die HPA-Achse. Dabei wird vor allem die CRH-Ausschüttung im Hypothalamus stimuliert, in geringerem Maße auch die des ACTH aus der Hypophyse und der Glucocorticoide aus der Nebennierenrinde (Besedovsky et al., 1986; Berkenbosch et al., 1987; Sapolsky et al., 1987; Uehara et al., 1987; Holsboer et al., 1988; Naitoh et al., 1988; Sharp et al., 1989; Turnbull & Rivier, 1995; Miller et al., 1999; Turnbull & Rivier, 1999; Allen et al., 2014). Auch für die Interleukine 2, 11 und 12 konnten stimulierende Eigenschaften auf die HPA-Achse nachgewiesen werden (Besedovsky & del Rey, 1996; Turnbull & Rivier, 1999). Am potentesten zeigt sich diese Wirkung jedoch für die Zytokine der Interleukin-1-Familie (Besedovsky et al., 1991). Im Ergebnis werden verstärkt Glucocorticoide wie das Cortisol ausgeschüttet. Dieses hemmt wiederum die Produktion der meisten vorrangig proinflammatorischen Zytokine, wirkt also der ursprünglich auslösenden Immunreaktion entgegen. Außerdem hat eine inhibierende Funktion auf inaktive Lymphozyten (Besedovsky et al., 1986). Gleichzeitig fördert es die klonale Expansion bereits aktivierter spezifischer T-Lymphozyten über eine vermehrte Expression von

IL-2-Rezeptoren auf deren Zelloberfläche und die spezifische Antikörperproduktion durch Plasmazellen (Bateman et al., 1989; Munck & Guyre, 1991; Wick et al., 1993; Wiegers & Reul, 1998). Glucocorticoide begünstigen damit die gezielte spezifische Immunantwort gegen das auslösende Antigen, hemmen aber zugleich eine weitergehende unspezifische zelluläre Immunreaktion. Dieser gezielte immunsuppressive Effekt der Glucocorticoide dient als gewisser Schutzmechanismus, denn er verhindert eine überschießende und unangemessene Immunantwort (Besedovsky & del Rey, 2000; del Rey & Besedovsky, 2000). Die Rolle des Interleukin-10 wird im vorangegangenen Abschnitt erläutert.

Auch psychosozialer Stress sowie umweltassoziierte Veränderungen können die Serumspiegel der Hormone der HPA-Achse so verändern, dass die physiologische Immun- und Entzündungsreaktion beeinflusst wird (Miller & Blackwell, 2006; Malarkey et al., 2011).

Akuter mentaler, psychosozialer Stress, insbesondere beim Halten von freien Reden oder Lösen von Kopfrechenaufgaben, kann die Serumkonzentrationen bestimmter proinflammatorischer Zytokine steigern (Deinzer et al., 2004; Edwards et al., 2006; Weik et al., 2008). Steptoe und Kollegen (2001 und 2007) zeigten beispielsweise eine vorübergehende Erhöhung der Interleukine 1 β und 6 nach Einfluss akuten psychosozialen Stresses. Von Känel und Kollegen (2006) beobachteten nach Stressinduktion durch den Trier Social Stress Test einen um 45 Minuten verzögerten Anstieg der Serumkonzentration des Interleukin-6.

Auch chronischer psychosozialer Stress ist mit erhöhten Entzündungsmarkern im Serum, vor allem proinflammatorischen Zytokinen wie dem Interleukin-6 assoziiert (Kiecolt-Glaser et al., 2003; Rohleder et al., 2009; Rohleder, 2012; von Känel, 2012). Studierende mit ausgeprägter Prüfungsangst zeigten zudem eine niedrigere Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-10 und Interleukin-4 im Vergleich zu ihren Kommilitonen mit geringerer oder fehlender Angst (Maes et al., 1998; Song et al., 1999). Für längeren Prüfungsstress und die anhaltende Belastung aus einer familiären Pflergetätigkeit konnte neben den vermehrten proinflammatorischen Zytokinen eine Verschiebung des Verhältnisses der T-Helferzellen der Typen 1 und 2 zugunsten des Typs 2 nachgewiesen werden (Maes et al., 1998; Marshall Jr et al., 1998; Guidi et al., 1999; Paik et al., 2000; Glaser et al., 2001; Kang & Fox, 2001). Dieser Shift begünstigt damit eher die humorale Immunantwort und erfüllt eine gewisse Schutzfunktion für den Organismus vor einer

überschießenden Immun- und Entzündungsreaktion durch proinflammatorische Zytokine (Elenkov & Chrousos, 1999; Malarkey et al., 2011). Darüber hinaus ist vor allem chronischer psychosozialer Stress mit einer relativen Glucocorticoidresistenz assoziiert (Rohleder, 2012). Die stressbedingte Verminderung der Glucocorticoidsensitivität steht im Zusammenhang mit einer Zunahme von Entzündungsprozessen im Sinne einer niedriggradigen chronischen, systemischen Entzündungsreaktion. Diese begünstigt die Entwicklung entzündungsbedingter Erkrankungen, vor allem im kardiovaskulären Spektrum (Rohleder, 2012; Rohleder, 2014).

Psychosozialer Stress gilt als Risikofaktor für verschiedene Krankheiten und ist mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert (Rohleder, 2014). Infolge psychosozialen Stresses längerfristig erhöhte Serumkonzentrationen bestimmter proinflammatorischer Zytokine begünstigen die Entstehung kardiovaskulärer und autoimmuner Erkrankungen und beeinträchtigen die Wundheilung (Kiecolt-Glaser et al., 1995; Ross, 1999; Yudkin et al., 2000; Hirano et al., 2001; Jacobs et al., 2001; Elenkov & Chrousos, 2002). Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen beeinflusst das Auftreten bestimmter neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie (Plata-Salaman & Turrin, 1999). Ebenso können depressive Symptome durch eine Zytokinimbalance-vermittelte Verminderung von Serotonin im ZNS entstehen (Leonard & Song, 1999; Licinio & Wong, 1999).

2.3 Besonderheiten der Stressantwort bei Panikstörung

2.3.1 HPA-Achse

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass bei Menschen mit Panikstörung eine veränderte Funktion der HPA-Achse vorliegt (Wedekind et al., 2000). So werden seit Jahrzehnten die Besonderheiten der Stressantwort bei Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. Auffallend häufig erbrachten die Studien jedoch heterogene Ergebnisse. Im Folgenden wird der Fokus auf Studienergebnisse zum Cortisol gelegt.

Auch bei Patienten mit Panikstörung unterliegen die Cortisolspiegel tageszeitlichen Schwankungen mit deutlichem Anstieg nach dem morgendlichen Erwachen, sodass von einer generellen Funktionstüchtigkeit der HPA-Achse ausgegangen werden kann (Garcia-Leal et al., 2005; Petrowski et al., 2010b). Unter basalen Ruhebedingungen fanden die meisten Forschungsgruppen bei der Untersuchung des Cortisolspiegels im Blut oder Speichel keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Holsboer et al., 1987; Leyton et al., 1996; Gurguis et al., 1997; Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2013). Einige ältere Publikationen gingen jedoch teilweise von erhöhten basalen Cortisolkonzentrationen, vor allem am Nachmittag und Abend, aus (Roy-Byrne, 1986; Goldstein et al., 1987; Abelson & Curtis, 1996a; Abelson & Curtis, 1996b; Bandelow et al., 2000a; Wedekind et al., 2000). Unter basalen Bedingungen konnte gezeigt werden, dass Speichelcortisol mit Plasmacortisol korreliert und die Ergebnisse daher vergleichbar sind (Wedekind et al., 2000; Petrowski et al., 2013).

Zur Stressinduktion wurden die verschiedensten Methoden angewandt. Dazu zählen unter anderem psychosoziale Tests, aber auch die Applikation Panikattacken erzeugender Substanzen wie Laktat, Kohlenstoffdioxid oder des α_2 -Antagonisten Yohimbin. In Zusammenschau der daher nur bedingt vergleichbaren Daten finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der stressinduzierten Cortisolantwort bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu den Kontrollgruppen: Während viele Studien eine vorübergehende Erhöhung der Cortisolwerte infolge einer Stresserzeugung nachweisen konnten (Heuser et al., 1994; Leyton et al., 1996; Schreiber et al., 1996; Ehrhardt et al., 2006; Abelson et al., 2007; Petrowski et al., 2013), fanden andere keine signifikanten Veränderungen (Brambilla et al., 1992;

Targum, 1992; Hoehn et al., 1997; Garcia-Leal et al., 2005; Graeff & Zangrossi Jr, 2010; Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2012a) oder sogar eine Erniedrigung der Cortisolkonzentrationen (Stones et al., 1999). Diejenigen Studien, die den TSST als Methode zur Stressinduktion nutzten, beschrieben für die Gruppe der Patienten mit Panikstörung mehrheitlich eine deutlich verminderte oder sogar fehlende stressbedingte Cortisolantwort im Vergleich zur Kontrollgruppe. Man geht daher von einer Hyporeaktivität der HPA-Achse bei der Panikstörung aus (Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2012a; Petrowski et al., 2013; Wichmann et al., 2017a; Wichmann et al., 2017b). Auch Patienten in Symptomremission zeigten eine verminderte Cortisolreaktivität (Garcia-Leal et al., 2005; Petrowski et al., 2012a; Wintermann et al., 2016). Verglichen mit den jeweiligen Kontrollprobanden fiel bei Patienten mit Panikstörung, vor allem bei solchen ohne Therapie, ein verstärktes subjektives Angstempfinden insbesondere vor der Intervention auf (Hoehn et al., 1997; Garcia-Leal et al., 2005; Petrowski et al., 2013).

Als möglichen Erklärungsansatz für die Hyporeaktivität der HPA-Achse bei Panikstörung führten Wintermann und Kollegen (2016) eine Art Verschleißeffekt der Stressachse an. Wiederholte Cortisolausschüttungen führten bei diesen Patienten zu einer Herabregulierung der Dichte an Corticosteroidrezeptoren, sodass es adaptiv zu einer verminderten Cortisolausschüttung und Zunahme der Sensitivität des negativen Feedbacks käme (Bandelow et al., 2000a; Fries et al., 2005; Wintermann et al., 2016).

2.3.2 Interleukin-10 und andere Zytokine

Die Bedeutung der Zytokine für die Stressreaktion bei Patienten mit Panikstörung wurde in der Vergangenheit nur wenig untersucht. Die bisher publizierten Forschungsergebnisse liefern teilweise widersprüchliche Ergebnisse (Quagliato & Nardi, 2018):

Hoge und Kollegen (2009) konnten bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe die statistisch signifikante Erhöhung eines breiten Spektrums pro- und antiinflammatorischer Zytokine nachweisen, darunter unter anderem solche der Interleukin-1-Familie, die Interleukine 4, 6 und 10 oder TNF α . Allgemein konnte gezeigt werden, dass induzierter Stress, beispielsweise mittels freier Rede und Kopfrechnen wie im TSST, eine Erhöhung proinflammatorischer

Zytokine bewirkt (Deinzer et al., 2004; Edwards et al., 2006; Mastrolonardo et al., 2007; Brydon et al., 2008; Weik et al., 2008; Wirtz et al., 2008). Dabei könnte die Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine kompensatorisch infolge der vermehrten proinflammatorischen Zytokine erfolgen (Opal & DePalo, 2000).

Entgegen der allgemeinen Konzentrationserhöhung der meisten Zytokine im Vergleich zu Gesunden, wie sie von Hoge und Kollegen (2009) beschrieben wird, fanden andere Forschungsgruppen keine Assoziation des Interleukin-10 zur Panikstörung im Vergleich von Patienten mit manifester Panikstörung und solcher in Remission (Koido et al., 2010; Belem da Silva et al., 2017).

Analog zeigten einige Studien im Ergebnis auch für Interleukin-1 α und β (Rapaport & Stein, 1994; Tükel et al., 2012) sowie für TNF α (Brambilla et al., 1994; van Duinen et al., 2008; Tükel et al., 2012; Belem da Silva et al., 2017) keine Unterschiede zwischen Patienten mit Panikstörung und Gesunden.

Für Interleukin-6 wiesen auch Belem da Silva und Kollegen (2017) höhere Serumspiegel bei manifester Panikstörung im Vergleich zur Panikstörung in Remission nach. Ogłodek et al. (2016) beschreiben eine Assoziation der IL-6-Serumkonzentration zur Symptomschwere bei Panikstörung. Keine Unterschiede von Patienten zu Gesunden fanden hingegen van Duinen und Kollegen (2008) sowie Tükel und Kollegen (2012).

Bezüglich des Interleukin-2 fanden Rapaport und Stein (1994) erhöhte, Koh und Lee (2004) erniedrigte und eine Reihe weitere Forschungsgruppen (Weizman et al., 1999; van Duinen et al., 2008; Tükel et al., 2012) keine signifikant unterschiedlichen Serumkonzentrationen bei Menschen mit Panikstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Während Tükel und Kollegen (2012) signifikant niedrigere Werte für Interferon- γ und Interleukin-12 in der Patientengruppe bestimmten, fanden Hoge und Kollegen (2009) hierbei keine signifikanten Unterschiede zu den Gesunden, für Interferon- γ sogar tendenziell eher erhöhte Serumkonzentrationen.

2.3.3 Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Einige ältere Studien fanden bei Patienten mit Panikstörung eine höhere Ruheherzfrequenz als bei Gesunden (Freedman et al., 1985; Liebowitz et al., 1985). Im Gegensatz dazu konnten beispielsweise Hoehn und Kollegen (1997) keine

signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz und dem Blutdruck zwischen Personen mit Panikstörung und Kontrollprobanden unter Ruhebedingungen nachweisen.

Während des TSST wurde in zahlreichen Studien ein vorübergehender Anstieg der Herzfrequenz sowohl bei Patienten mit Panikstörung als auch in der jeweiligen Kontrollgruppe gemessen. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Gruppenunterschiede (Kirschbaum et al., 1993a; Schommer et al., 2003; Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2013; Wintermann et al., 2016). Die ansteigende Herzfrequenz spricht dabei für eine funktionierende Stimulierbarkeit des sympathischen Nervensystems (Wintermann et al., 2016).

Zusätzlich konnte unter Stresseinfluss eine Abnahme verschiedener Parameter der Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden, die man zur Beschreibung der parasympathischen Aktivierung nutzt. Die RMSSD der Panikpatienten, ist dabei geringer und der LF/HF-Quotient, welcher bei Gesunden unter vergleichbaren Bedingungen nahezu konstant bleibt, steigt vorübergehend an (Petrowski et al., 2012a; Kotianova et al., 2018). Insgesamt lässt sich demnach bei der Panikstörung eine verminderte autonome Regulationsfähigkeit der Herzaktivität in Stresssituationen und damit eine potentielle Unflexibilität in der Reaktion des vegetativen Nervensystems vermuten. Patienten mit Panikstörung haben unter psychosozialen Stress eine statistisch signifikant geringere Herzfrequenzvariabilität im Hochfrequenzbereich. Bei niedrigeren Frequenzen sind keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Personen eruiert (u. a. Yeragani et al., 1993; Middleton & Ashby, 1995; Gorman & Sloan, 2000b; Petrowski et al., 2010b; Chalmers et al., 2014; Kotianova et al., 2018). Petrowski und Kollegen (2017) hingegen konnten zuletzt keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität zwischen Patienten mit Panikstörung und gesunder Kontrollgruppe feststellen.

2.4 Ableitung der Fragestellung

Die HPA-Achse stellt ein bedeutendes Funktionsgefüge des menschlichen Körpers zur Verarbeitung von Stressoren dar. Eine wichtige Regulationsfunktion im Zusammenspiel von Stress, HPA-Achse und Immunsystem nehmen die Zytokine ein. Bei gesunden Menschen konnte unter akuter psychosozialer Belastung ein Konzentrationsanstieg bestimmter proinflammatorischer Zytokine im Blut nachgewiesen werden (Maes et al., 1998; Deinzer et al., 2004; van Känel et al., 2006; Weik et al., 2008; Wirtz et al., 2008). Patienten, bei denen eine Panikstörung diagnostiziert wurde, zeigten in verschiedenen Studien Veränderungen in der Funktion der HPA-Achse mit veränderten Cortisolkonzentrationen (Wedekind et al., 2000), wobei bis vor einiger Zeit eher von erhöhtem Cortisol ausgegangen wurde (Heuser et al., 1994; Schreiber et al., 1996; Erhardt et al., 2006). Neuere Studien wiesen jedoch wiederholt eine abgeschwächte Reaktivität der HPA-Achse mit verminderter Cortisolantwort auf Stressinduktion im Speichel und Blut nach (Jezova et al., 2010; Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2012a; Petrowski et al., 2012b; Petrowski et al., 2013; Wichmann et al., 2017a). Diese verminderte Cortisolinkretion bei reduzierter Reaktivität der HPA-Achse hat unter anderem den Effekt, dass es zu einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Zytokine kommt (Rohleder et al., 2004; Rohleder et al., 2010). In der aktuellen Literatur wird demgegenüber eine erniedrigte Produktion antiinflammatorischer Zytokine infolge einer Stressinduktion diskutiert (Jezova et al., 2010; Petrowski et al., 2010; Petrowski et al., 2012a; Petrowski et al., 2012b). Ein ähnlicher Regulationsmechanismus konnte auch für die Posttraumatische Belastungsstörung gezeigt werden (Rohleder et al., 2004; von Känel et al., 2007). In der Folge eines solchen zugunsten der proinflammatorischen Seite verschobenen Zytokinverhältnisses wird ein chronischer, unterschwelliger Entzündungsprozess, eine „Low-grade Inflammation“ vermutet (Rohleder, 2012; Rohleder, 2014). Dieser Zustand könnte das bei Panikstörung erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung bis zum Myokardinfarkt erklären (Albert et al., 2005; Fleet et al., 2005; Gomez-Camirero et al., 2005; Smoller et al., 2007; Chen et al., 2010; Janszky et al., 2010). Neben entzündlichen Erkrankungen ist die Panikstörung auch mit bestimmten Autoimmunkrankheiten und Erkrankungen mit einer veränderten Immunregulation assoziiert, beispielsweise die rheumatoide Arthritis (Padgett & Glaser, 2003).

Unter basalen Bedingungen konnten Hoge und Kollegen (2009) bei Patienten mit Panikstörung eine statistisch signifikante Erhöhung eines breiten Spektrums pro- und antiinflammatorischer Zytokine nachweisen, unter anderem auch des Interleukin-10. Die Bedeutung von Zytokinen bei Panikstörung im Rahmen der Stressreaktion, vor allem die antiinflammatorischer Zytokine, ist jedoch bisher nur wenig erforscht. So findet man in der Literatur teilweise widersprüchliche Aussagen. Die vorliegende Studie untersucht erstmals, inwiefern psychosoziale Stressinduktion mittels des TSST bei Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mit Veränderungen des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 einhergeht. Parallel werden dabei unter anderem auch der stressbedingte Verlauf des Cortisols, der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität sowie das subjektive Stressempfinden der Studienteilnehmer untersucht. Damit sollen weitere Hinweise zur Klärung des Pathomechanismus der Panikstörung aufgedeckt und darauf aufbauend Wege für neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen bereitet werden.

Basierend auf der bisherigen Datenlage lassen sich folgende Fragestellungen ableiten:

1. Unterscheiden sich Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie von Gesunden in den basalen Werten für Cortisol und Interleukin-10?
2. Unterscheiden sich Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie von Gesunden im Schweregrad der Symptome einer Panikstörung und Agoraphobie, Depressivität und anderer körperlicher und psychischer Symptome sowie dem subjektiven Stressempfinden infolge der standardisierten psychosozialen Stressinduktion mittels des Trier Social Stress Tests (TSST)?
3. Unterscheiden sich Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie von Gesunden im Verlauf der Herzfrequenz und ausgewählter wichtiger Parameter der Herzfrequenzvariabilität infolge der standardisierten psychosozialen Stressinduktion mittels des Trier Social Stress Tests (TSST)?

4. Unterscheiden sich Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie von Gesunden im Verlauf des Serumcortisols und des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 infolge der standardisierten psychosozialen Stressinduktion mittels des Trier Social Stress Tests (TSST)?

5. Inwiefern beeinflussen die Kovariablen Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Zyklusphase, Rauchen, die orale Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und Alkoholkonsum die Messwerte für Cortisol, Interleukin-10, Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität und das subjektive Stressempfinden?

3 Material und Methoden

3.1 Die Stichprobe

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppe

In die Stichprobe wurden ausschließlich Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit einer ärztlich diagnostizierten Panikstörung (F41.0) oder Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01) eingeschlossen. Kontakt zu den Patienten wurde hauptsächlich über die Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden hergestellt. Voraussetzungen waren der sichere Gebrauch der deutschen Sprache, ein Body Mass Index $\leq 27 \text{ kg/m}^2$ und die Unkenntnis des Trier Social Stress Test (TSST).

Ausgeschlossen wurden Patienten bei Vorliegen einer sekundären Diagnose aus dem Bereich „Psychische und Verhaltensstörungen“ nach ICD-10 sowie bei Vorliegen einer systemischer Erkrankung, die Einfluss auf die HPA-Achse und den Zytokinspiegel haben könnte. Dazu zählen Gesundheitsstörungen wie aktive Allergien, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre, endokrinologische, pneumologische, gastrointestinale, onkologische, urogenitale oder muskuloskeletale Erkrankungen sowie insbesondere akute Infektionen. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, die Psychopharmaka oder andere Medikamente einnahmen, welche die HPA-Achse beeinflussen, oder innerhalb der letzten zwei Wochen geimpft wurden. Ebenso durften schwangere oder stillende Frauen nicht teilnehmen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe

Kontakt zu möglichen Kontrollprobanden wurde über Aushänge in den Gebäuden der Technischen Universität Dresden und der Agentur für Arbeit in Dresden sowie über persönliche Kontakte im Bekanntenkreis der Versuchsleiter und über Zeitungsannoncen hergestellt.

In die Stichprobe wurden ausschließlich gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen, bei denen kein Verdacht auf eine Diagnose aus dem Bereich „Psychische und Verhaltensstörungen“ nach ICD-10 bestand. Es durften

analog zur Patientengruppe keine systemischen Erkrankungen vorliegen und keine Medikamente eingenommen werden, die Einfluss auf die HPA-Achse und den Zytokinpiegel haben könnten. Nach Impfungen mussten mindestens zwei Wochen vergangen sein. Auch schwangere oder stillende Frauen durften nicht teilnehmen. Voraussetzungen waren der sichere Gebrauch der deutschen Sprache, ein Body Mass Index $\leq 27 \text{ kg/m}^2$ und die Unkenntnis des Trier Social Stress Test (TSST). Um eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu erreichen, wurden alle Kontrollprobanden nach Geschlecht und Alter zu den einzelnen Patienten gematcht, sodass der Altersunterschied zum Zeitpunkt der Testung maximal zwei Jahre betrug.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld für jeden potentiellen Studienteilnehmer durch einen standardisierten Telefonfragebogen überprüft und am Tag der Studienteilnahme nochmals durch einen zusätzlichen Gesundheitsfragebogen kontrolliert.

3.1.3 Stichprobenbeschreibung

Die Rekrutierung und Testung der Studienteilnehmer erfolgte im Zeitraum zwischen Juli 2014 und März 2016. Insgesamt wurde zunächst mit 36 Patienten und 41 Kontrollprobanden gearbeitet. Im Verlauf mussten 13 Testpersonen (vier Patienten und neun gesunde Probanden) ausgeschlossen werden. Gründe dafür waren ein späteres Bekanntwerden von Ausschlusskriterien wie der Einnahme von Medikamenten, die potentiellen Einfluss auf die Reaktivität der HPA-Achse haben (N = 2), oder das Fehlen eines passenden Matchingpartners (N = 5). Auch die Messung von Zytokinwerten, die mehr als drei Standardabweichungen ober- oder unterhalb des Mittelwertes liegen (N = 6), führten zu einem sekundären Ausschluss. In die vorliegende Studie wurden insgesamt 32 Patienten und 32 gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen, die nach Alter und Geschlecht gematcht wurden. Beide Gruppen bestehen jeweils aus 20 Frauen und zwölf Männern. Unter den Patienten befinden sich insgesamt 26 mit der Diagnose „Agoraphobie mit Panikstörung“ (F40.01) und sechs mit einer „Panikstörung“ (F41.0). Keiner der Studienteilnehmer hat relevante Nebendiagnosen. Zum Vergleich der beiden Versuchsgruppen im Rahmen der Stichprobenbeschreibung erfolgten für die Parameter Alter, Body Mass Index,

Zigaretten pro Tag, Zykluswoche, Alkoholkonsum, Schlafdauer und Sport t-Tests. Für das Alter und den Body Mass Index konnte im Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung der Daten nachgewiesen werden. Bortz (2005) konnte jedoch zeigen, dass t-Tests relativ robust hinsichtlich Verletzungen dieser sind und daher auch bei Vorliegen einer nichtnormalen Verteilung genutzt werden können. Für den Raucherstatus und die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet.

Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung

	Patienten (N = 32)		Gesunde (N = 32)		t / χ^2	df	p
	M	SD	M	SD			
Alter	35,06	10,43	36,00	11,01	0,35	62,00	0,73
Body Mass Index (kg/m ²)	23,29	2,49	22,51	1,97	-1,39	62,00	0,17
Raucher, N	16		8		4,27	1,00	0,04
Zigaretten pro Tag	11,25	6,66	3,70	4,00	-2,94	22,00	0,01
Zykluswoche	2,35	1,00	2,60	0,74	0,79	30,00	0,44
orale Kontrazeptiva, N	9		5		1,76	1,00	0,19
Gläser Alkohol pro Woche	1,75	3,25	1,31	1,26	-0,71	40,05	0,48
Schlafdauer pro Nacht (Stunden)	6,92	1,24	7,31	1,29	1,23	62,00	0,22
Sport pro Woche (Minuten)	88,13	145,97	197,81	212,66	2,41	62,00	0,02

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, t – t-Wert, $\chi^2 = \chi^2$ -Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme im Durchschnitt 35,06 Jahre alt, die Gesunden 36 Jahre. Während die Patienten einen mittleren Body Mass Index von 23,29 kg/m² hatten, war dieser bei der Kontrollgruppe im Schnitt 22,51 kg/m². Unter den Versuchspersonen befanden sich 24 Raucher: 16 in der Patientengruppe, die durchschnittlich 11,25 Zigaretten pro Tag rauchten, und 8 in der Kontrollgruppe, bei denen es 3,7 Zigaretten waren. In beiden Gruppen waren die Frauen im Mittel in der zweiten bis dritten Zykluswoche. Neun Patientinnen und fünf gesunde Probandinnen verhüteten hormonell. Im Durchschnitt 1,75 Gläser alkoholische Getränke konsumierten die Patienten pro Woche, die gesunden Studienteilnehmer 1,29 Gläser. In der Patientengruppe betrug die mittlere

Schlafdauer in der Nacht vor dem Testtag 6,92 Stunden, bei den Kontrollprobanden 7,31 Stunden. Für das regelmäßige Sporttreiben nahmen sich die Patienten durchschnittlich 88,13 Minuten, die Gesunden 197,81 Minuten pro Woche Zeit.

In die Patientengruppe wurden signifikant mehr Raucher eingeschlossen als in die Kontrollgruppe ($\chi^2 = 4,27$, $df = 1,00$, $p = 0,04$). Unter den Rauchern gab es in Bezug auf die durchschnittliche Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten einen statistisch signifikanten Mehrkonsum auf Seiten der Patienten ($t = -2,94$, $df = 22,00$, $p = 0,01$). Ferner trieben die gesunden Kontrollprobanden im Durchschnitt mehr Sport als die Patienten ($t = 2,41$, $df = 62,00$, $p = 0,02$).

Bezüglich des Alters, des Body Mass Index, der Zykluswoche, der Einnahme von Kontrazeptiva bei weiblichen Studienteilnehmern, aber auch hinsichtlich des Alkoholkonsums und der mittleren Schlafdauer unterschieden sich die Patienten nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

3.2 Studiendesign und Verfahrensweise

In der vorliegenden Studie wird die Bedeutung des Interleukin-10 im Rahmen einer durch den TSST induzierten Reaktion auf psychosozialen Stress bei Patienten mit Panikstörung untersucht und diese mit einer gesunden Kontrollstichprobe verglichen. Die Durchführung der Forschungsarbeit entspricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden hat die Studie durch ihr positives Votum genehmigt (EK 46032008).

Zur Umsetzung des Vorhabens wurden nach entsprechender Planung der Forschungsarbeit mit Fallzahlbestimmung 32 Patienten mit der Diagnose Panikstörung (F41.0) oder Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01 nach ICD-10) und 32 gesunde Kontrollprobanden anhand der gegebenen Kriterien in die Studie eingeschlossen.

Dabei wurden von Juli 2014 bis März 2016 alle ambulanten und teilstationären Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden rekrutiert und mit jedem ein Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I) zur präzisen Diagnosestellung und eine internistische Untersuchung zum Ausschluss einer organischen Krankheitsursache durchgeführt. All diejenigen Patienten, die den Cut-off-Wert für die Diagnose einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie erfüllten und allen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprachen, wurden ausführlich über deren Ziel und Ablauf aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Einladung zum TSST. Die Rekrutierung der Untersuchungsteilnehmer für die Kontrollgruppe erfolgte durch Anzeigen in der Lokalzeitung sowie über Aushänge in den Einrichtungen und im Intranet des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden, den Mensen der Technischen Universität Dresden sowie in der Agentur für Arbeit, städtischen Bibliotheken und Einkaufszentren. Mit allen Interessenten wurde nach der Aufklärung über die Studie ein strukturiertes Telefoninterview zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Erfüllte ein Proband alle Voraussetzungen und war er mit einer Teilnahme an der Studie einverstanden, wurde erst dann ein Termin für den TSST vereinbart, wenn ein Patient gleichen Geschlechts mit einer Altersdifferenz von maximal zwei Jahren bereits in die Studie eingeschlossen wurde. Voraussetzung für die Teilnahme war auch hier die schriftliche Einwilligung des Probanden mittels

Unterschrift.

Auf diese Weise wurden zwei Stichproben mit identischer Geschlechterverteilung und annähernd gleicher Altersstruktur gebildet, die im Rahmen der Datenauswertung miteinander verglichen wurden.

Die basale Ausschüttung des Stresshormons Cortisol unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Seine Blutkonzentration ist nachts am niedrigsten, steigt am Morgen auf sein Maximum an und fällt im Laufe des Tages allmählich ab. In den Nachmittagsstunden, etwa zwischen 13 und 17 Uhr, ist sie bei den meisten Menschen relativ gleichbleibend, sodass der Effekt der Stresssituation auf den Cortisolspiegel in dieser Zeit am genauesten ermittelt und die gemessenen Werte miteinander verglichen werden können. Außerdem wird nachmittags die größte Effektstärke erreicht (Krieger et al., 1971; Cohen, 1988; Dickerson & Kemeny, 2004; Debono et al., 2009). Daher begannen alle Testungen für die vorliegende Studie zwischen 13 und 14 Uhr.

Am Tag der Studienteilnahme wurde jeder Proband der Patienten- und Kontrollgruppe nochmals mündlich und schriftlich zur die Studie selbst, über Datenschutz und Anonymisierung aller erhobenen Daten aufgeklärt und darauf hingewiesen, dass er seine Einverständniserklärung jederzeit und ohne Nennung von Gründen widerrufen kann. Er wurde um Angabe seiner soziodemographischen Daten gebeten und einer nochmaligen Prüfung der Ausschlusskriterien mittels Gesundheitsfragebogen unterzogen.

Zu Beginn der Testung wurde jedem der Probanden vom Versuchsleiter eine periphere Venenverweilkanüle in eine Hand- oder Armvene gelegt, sodass nach einem festen Schema Blutproben ohne nochmalige Punktion entnommen werden konnten. Der Versuchsleiter verfügte über die dazu notwendige medizinische Qualifikation. Es folgte eine Ruhephase von mindestens 60 Minuten, um einerseits einen Einfluss der Punktion auf die zu messenden Cortisol- und Interleukin-10-Konzentrationen zu vermeiden und andererseits vergleichbare Ausgangsbedingungen für alle Studienteilnehmer mit einer klar definierten Baseline zu erzeugen (Balodis et al., 2010). Zur Bestimmung der Serumkonzentrationen des Gesamtcortisols und des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 im zeitlichen Verlauf vor und nach dem TSST wurden jedem Probanden insgesamt zehn Blutserumproben nach einem festen Schema über die Venenverweilkanüle entnommen: 15 und 1

Minute vor dem TSST sowie 1, 10, 20, 30, 45, 60, 75 und 105 Minuten danach. Neben den Blutentnahmen erfolgte eine kontinuierliche Ableitung der Herzfrequenz über eine Sportuhr mit Brustgurt. Die Messung wurde einige Minuten vor dem TSST begonnen und bis zum Ende der Studienteilnahme fortgeführt. Nach Auslesen der Daten konnten der Herzfrequenzverlauf zu definierten Zeitpunkten deskriptiv beschrieben und wichtige Parameter der Herzfrequenzvariabilität berechnet werden. Einige Minuten vor der eigentlichen Stressinduktion durch den TSST erfolgte eine dreiminütige Atemübung aus gleichmäßiger, tiefer Ein- und Ausatmung mit einer Frequenz von sechs Atemzügen pro Minute. Diese hatte das Ziel der Beruhigung und Entspannung.

Jeder Proband wurde ferner vor und nach der Stressinduktion um eine Einschätzung seines subjektiven Angst- und Stressempfindens anhand von Fragebögen gebeten. Dazu füllte er je ein STAI-S vor und nach dem TSST aus, den PASA-Bogen während der Vorbereitungsphase auf den TSST und die VAS direkt im Anschluss an die Stressinduktion. Während der Ruhephasen vor und nach dem Test war genügend Zeit zur Bearbeitung aller anderen Fragebögen, welche ausführlich in Kapitel 3.3.3 erläutert werden.

Nach dem TSST war es wichtig, dass die Testperson nach Möglichkeit die gesamte Ruhephase im Sitzen verbringt, da selbst geringe körperliche Aktivität den Cortisolspiegel, die Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität verändern könnte. Erst nach Abschluss der letzten Blutentnahme wurden die Studienteilnehmer über die genauen Hintergründe und den fiktiven Charakter des TSST informiert und um Verschwiegenheit über die inhaltlichen Details gebeten, da die Bekanntheit des Ablaufs oder eine wiederholte Teilnahme an diesem Verfahren binnen kurzer Zeit die Aussagekraft der gemessenen Serumparameter aufgrund eines Habituationseffektes vermindern kann (Petrowski et al., 2012c). Das Engagement der Kontrollprobanden wurde mit einer Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 Euro honoriert.

Alle erhobenen persönlichen Daten und Messwerte der Studienteilnehmer wurden vor der Verarbeitung und statistischen Auswertung durch einen Code anonymisiert, der Dritten keinen Rückschluss auf die einzelnen Personen ermöglicht.

Abbildung 8 fasst die wesentlichen Schritte der Probenrekrutierung und Datenerhebung zusammen.

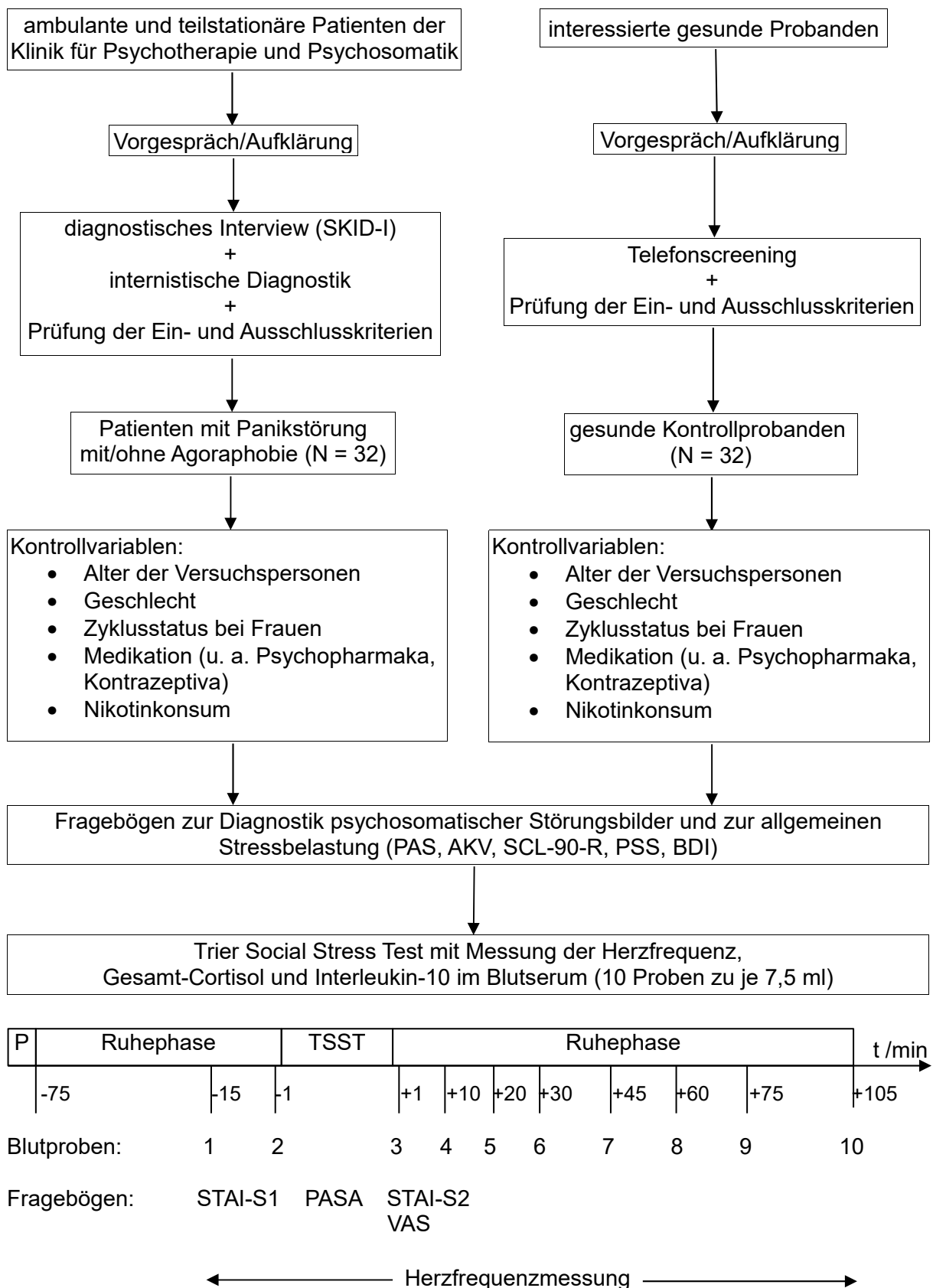


Abb. 8: Studiendesign
Quelle: eigene Grafik

Anmerkung: P – Punktion der Vene, Anlage der peripheren Venenverweilkanüle, t/min – Zeit in Minuten

3.3 Instrumente zur Datenerhebung

3.3.1 Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID)

Bevor ein Patient als potentieller Studienteilnehmer infrage kam, musste dessen Diagnose einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zweifelsfrei festgestellt werden. Zu diesem Zweck nahmen alle an der Studie interessierten Patienten an einem teilstandardisierten diagnostischen Gespräch teil, bei dem deren Diagnose von einem in dieser Methode erfahrenen Arzt oder Psychologen bestätigt wurde. Die Anwendung dieses Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID-I) nach Wittchen und Kollegen (1997) ermöglichte die reliable und valide Erfassung der korrekten Diagnosen der Patienten und vermied den Einschluss von Personen mit anderen oder unsicheren Diagnosen in die Studie.

Das vollständige Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV besteht aus zwei voneinander unabhängigen Teilen. Das SKID-I wird zur Diagnostik ausgewählter psychischer Störungsbilder genutzt, umfasst aber auch einzelne körperliche und psychosoziale Aspekte. Dabei werden sowohl aktuelle Beschwerden erfragt, als auch Informationen über das psychische Wohlbefinden in Vergangenheit und zeitliche Verläufe erfasst. Hauptaugenmerk liegt auf den psychischen Störungen der Achse I, also affektiven und psychotischen Störungen, Angststörungen, somatoformen Störungen, Ess- und Anpassungsstörungen sowie Störungen durch psychotrope Substanzen. Die Diagnosestellung erfolgt dabei anhand von Cut-off-Werten. Das SKID-I besteht aus einem zehnminütigen freien Gesprächsteil und einem klar strukturierten Abschnitt, kann also als teilstandardisiert, sehr objektiv und reliabel bezeichnet werden. Eine optimale Validität wird durch erfahrene Interviewer erreicht. Um alle für den individuellen Patienten relevanten Informationen möglichst effektiv zu erfassen, ermöglichen so genannte Sprungregeln eine Abkürzung des diagnostischen Gespräches bei Themen, die den Patienten nicht betreffen (Wittchen et al., 1997).

SKID-II diagnostiziert Persönlichkeitsstörungen (Achse II) und fand keine Anwendung bei der Auswahl geeigneter Patienten für die vorliegende Studie. Dies war möglich, da Persönlichkeitsmerkmale keine signifikante Korrelation zur Cortisolkonzentration im Blut unter Stressbelastung aufweisen (Kirschbaum et al., 1992a).

3.3.2 Der Trier Social Stress Test (TSST)

Der Trier Social Stress Test nach Kirschbaum und Kollegen (1993a) ist ein standardisiertes und reproduzierbares Verfahren zur Erzeugung moderaten psychosozialen Stresses unter Laborbedingungen (Foley & Kirschbaum, 2010). Diese Belastung äußert sich unter anderem in einer objektivierbaren Aktivierung der HPA-Achse mit einer deutlichen Erhöhung der Blutkonzentrationen von Cortisol, ACTH, Wachstumshormon, der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF und weiteren Botenstoffen sowie einer Erhöhung der Herzfrequenz (Kirschbaum et al., 1993a; Kirschbaum et al., 1999; Foley & Kirschbaum, 2010).

Der Ablauf des Trier Social Stress Tests erfolgte für die aktuelle Forschungsarbeit im Wesentlichen nach Kirschbaum und Kollegen (1993a) in drei Phasen: einer dreiminütigen Vorbereitungsphase, der freien Rede und einer Kopfrechenaufgabe über jeweils fünf Minuten. Einige wenige Details wurden im Vergleich zum ursprünglichen Verfahren angepasst.

Nach der entspannenden Atemübung wird die Testperson in den vorbereiteten Diagnostikraum geführt, ein einfaches Zimmer nur mit Tisch und Stühlen. Dort befinden sich eine Kamera mit Mikrofon sowie je eine dem Studienteilnehmer völlig unbekannt weibliche und männliche Person im weißen Laborkittel, das sogenannte Gremium. Die Geschlechterverteilung ist gerade bei jungen Probanden wichtig, da insbesondere Männer nur dann einen signifikanten Cortisolanstieg zeigen, wenn der aktive Part des Gremiums vom anderen Geschlecht ist (Duchesne et al., 2012). Die der Testperson gegengeschlechtliche Person nimmt während des Stresstests die Rolle des Sprechers ein, die gleichgeschlechtliche Person ist passiver Beisitzer. Der Versuchsleiter instruiert den Probanden, sich binnen drei Minuten auf ein kurzes Bewerbungsgespräch vorzubereiten. Den Schwerpunkt soll er dabei auf die Charakterisierung seiner Persönlichkeit legen. Papier und Stift stehen ihm zur Verfügung. Den kurzen Vortrag soll er allerdings ohne Zuhilfenahme seiner Notizen vor dem Gremium halten und seine Präsentation wird mit Kamera und Mikrofon aufgezeichnet. Ferner wird er davon in Kenntnis gesetzt, dass das Gremium in Verhaltensbeobachtung geschult ist, eine Stimmanalyse durchführen und abschließend seine Leistung bewerten wird. Danach verlässt der Versuchsleiter den Raum.

Während des fünfminütigen Vortrags zeigt das Gremium einen ernsten

Gesichtsausdruck mit starrem Blickkontakt, macht sich Notizen und gibt keinerlei verbales oder nonverbales Feedback. Beendet die Testperson ihre Rede vor Ablauf der fünf Minuten, so fordert sie der Sprecher des Gremiums nach etwa 20 Sekunden Schweigen auf, fortzufahren, da die Zeit noch nicht abgelaufen sei. Spricht der Proband wiederholt nicht weiter, werden ihm vorbereitete Fragen gestellt, beispielsweise zu Teamfähigkeit, persönlichen Stärken oder sozialen Beziehungen. Im letzten Teil des TSST erwartet den Probanden eine Kopfrechenaufgabe. Das Gremium bittet den Probanden, so schnell und korrekt wie möglich von 2043 in Siebzehnerschritten rückwärts zu zählen. Macht er einen Fehler, wird er kurz darauf hingewiesen und muss die Aufgabe von vorn beginnen. Das Kopfrechnen dauert ebenfalls fünf Minuten. Danach darf der Proband den Raum verlassen und wird vom Versuchsleiter, der vor der Tür wartet, in den Ruheraum zurückgeführt.

Potentiellen Einfluss auf die Cortisolkonzentration im Rahmen des TSST haben zum Beispiel genetische Faktoren, Alter, Geschlecht oder der Raucherstatus der Probanden. Bekannt sind unter anderem ein durchschnittlich stärkerer Cortisolanstieg bei Männern im Vergleich zu Frauen und eine geringere Cortisolreaktivität bei Rauchern (Kirschbaum et al., 1993a; Löllgen, 1999; Kudielka et al., 2007). Pro- und antiinflammatorische Zytokine werden unter anderem durch die Einnahme bestimmter Psychopharmaka beeinflusst, weswegen die Einnahme solcher Medikamente in der vorliegenden Studie als Ausschlusskriterium gilt (Kenis & Maes, 2002). Die Persönlichkeit des Probanden stellt keinen beeinflussenden Faktor dar (Kirschbaum et al., 1992a).

Ein wesentlicher Vorteil des TSST ist sein definierter Aufbau aus mehreren Komponenten, die jede für sich potentiell Stress auslösend sind: eine Antizipationsphase, freies Sprechen vor einem Publikum und Kopfrechnen. Darüber hinaus erfüllt der TSST weitere Eigenschaften, die eine Aktivierung der HPA-Achse begünstigen. Die Probanden haben aufgrund der hohen Standardisierung des Testverfahrens nicht die Möglichkeit, dessen Ablauf oder Ausgang aktiv zu beeinflussen. Ferner wird eine Bewertung der gebrachten Leistung im Test durch das Gremium angekündigt. Die Kombination aus freier Rede, Rechnen, Neuartigkeit, Unvorhersagbarkeit, Unkontrollierbarkeit und Beurteilung macht den Trier Social Stress Test zu einer zuverlässigen Methode, die HPA-Achse der Testperson in

hohem Maße zu aktivieren (Dickerson & Kemeny, 2004; Kudielka et al., 2007). Ein signifikanter Anstieg der Blutkonzentration des Cortisols infolge des TSST und einige Minuten verzögert auch der proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Kirschbaum et al., 1993a; Dickerson & Kemeny, 2004; Rohleder et al., 2006b; von Känel et al., 2006). Etwa 20-30 % der Menschen sind jedoch erfahrungsgemäß Non-Responder und zeigen keinen signifikanten Cortisolanstieg (Kudielka et al., 2007). Die Differenzierung zwischen Responder und Non-Responder erfolgt dabei anhand des absoluten Anstiegs der Cortisolkonzentration im Blut infolge der Stressinduktion. Ab einem Anstieg von basalem zu maximalem Cortisol von mindestens 55,2 nmol/l spricht man von einem Responder (Weitzman et al., 1971; Wüst et al., 2000).

Aufgrund seiner zahlreichen günstigen Eigenschaften stellt der Trier Social Stress Test seit mehreren Jahren ein Standardverfahren zur Induktion psychischen Stresses bei gesunden Probanden und klinischen Populationen für die Stressforschung dar (Kudielka et al., 2007).

3.3.3 Das Fragebogenset

Ein wichtiger Bestandteil der Studienteilnahme war für Patienten und Kontrollprobanden die Bearbeitung eines Fragebogensets zur qualitativen und quantitativen Erfassung psychischer und körperlicher Symptome sowie zur umfassenden Beschreibung der subjektiv empfundenen Stressreaktion im Zusammenhang mit dem TSST. Ein großer Vorteil der Verwendung von Fragebögen ist die Möglichkeit deren standardisierter Durchführung, Auswertung und Interpretation, sodass bei korrekter Handhabung eine größtmögliche Objektivität gewährleistet ist. Der Kerninhalt des Fragebogensets wurde in Anlehnung an die Empfehlungen des Arbeitskreises Angstforschung (AKA) nach Bandelow & Margraf (1994) zusammengestellt. Es wurden folgende Fragebögen verwendet:

3.3.3.1 Panik- und Agoraphobieskala (PAS)

Die Panik- und Agoraphobieskala nach Bandelow (1997) dient einerseits der Feststellung des Schweregrades einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie,

andererseits wird sie zur Feststellung und Überwachung des Therapieerfolgs genutzt. Es existieren inhaltlich identische Versionen zur Selbst- und Fremdbeurteilung. Die in der vorliegenden Studie verwendete Selbstbeurteilungsversion ist in einem Alter von 15 bis 65 Jahren anwendbar. Dazu werden 13 Einzelfragen mit je fünf Antwortalternativen gestellt, die mit einer Punktzahl von 0 bis 4 bewertet werden. Die Fragen werden zu den fünf Subscores Panikattacken, agoraphobische Vermeidung, antizipatorische Angst, Einschränkung im täglichen Leben und Gesundheitsbefürchtungen zusammengefasst. Jedem der fünf Subscores sind zwei bis drei Fragen zugeordnet, sodass die Scores unabhängig voneinander ausgewertet werden können. Werden die fünf Subscores zu einem Gesamtscore addiert, kann der Gesamtschweregrad der Panikstörung abgeschätzt werden. Bei einem maximalen Wert von 52 kategorisiert man klinisch folgendermaßen:

Tabelle 3: Kategorisierung des PAS-Gesamtscores

PAS-Gesamtscore	Einschätzung des Schweregrades der Panikstörung
0 – 8	grenzwertig bzw. Remission
9 – 18	leicht
19 – 28	mittel
29 – 39	schwer
40 und mehr	sehr schwer

Quelle: Bandelow, 1997 (modifiziert)

Ferner wird eine 14. Frage zu Situationen gestellt, in denen erwartete und unerwartete Panikattacken auftreten. Der Beurteilungszeitraum ist dabei jeweils die vergangene Woche.

Diese Einteilung des Schweregrades wurde durch Testung von 452 Patienten mit Panikstörung normiert. Dabei ergaben sich für die hier verwendete Selbstbeurteilungsversion des Fragebogens ein mittlerer Score von 23,5 bei einer Standardabweichung von 10,3 und eine gute interne Konsistenz von $\alpha = 0,86$. Die Korrelation mit dem globalen Patientenurteil erreicht einen Wert von $r = 0,76$, was einer sehr hohen Validität entspricht (Bandelow, 1997; Liebelt, 2002).

3.3.3.2 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV)

Der Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung nach Chambless und Kollegen (1984) bzw. Ehlers & Margraf (2001) in der deutschen Version untersucht drei verschiedene Aspekte agoraphobischen Verhaltens. Diese werden in drei eigenständigen Fragebögen erfasst, die meist in Kombination genutzt werden:

1. Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ)

Der ACQ hinterfragt die Häufigkeit angstbezogener Gedanken. Dies erfolgt mittels 14 Items auf einer fünfstufigen Skala von 0 = „Der Gedanke kommt nie vor.“ bis 4 = „Der Gedanke kommt immer vor“. In ein zusätzliches 15. Fragenfeld können die Probanden zusätzlich einen eigenen Gedanken formulieren und diesen auf der Skala einschätzen.

Zur Auswertung des ACQ wird der Mittelwert der Antworten des Studienteilnehmers berechnet. Eine getrennte Auswertung nach körperlichen Krisen und Kontrollverlust ist möglich.

2. Body Sensations Questionnaire (BSQ)

Beim BSQ wird das Ausmaß ängstlicher Gedanken beim Auftreten von 17 Körperempfindungen mittels einer fünfstufigen Rangskala von 0 = „nicht beunruhigt oder ängstlich durch diese Empfindung“ bis 4 = „extrem ängstlich durch diese Empfindung“ eingeschätzt. Diese gefragten körperlichen Symptome sind beispielsweise Herzklopfen, Kribbeln in den Fingerspitzen oder Schwitzen, erinnern also an typische Zeichen einer Panikattacke. Auch hier hat der Proband die Möglichkeit, einen zusätzlichen eigenen Gedanken aufzuführen und diesen einzuschätzen.

Zur Auswertung dieses Fragebogens wird der Mittelwert aller Antworten gebildet.

3. Mobility Inventory (MI)

Das MI erfragt das Ausmaß des Vermeidungsverhaltens in 27 alltäglichen Situationen bzw. Orten. Der Studienteilnehmer schätzt für jedes Item das für ihn typische Verhaltensmuster auf einer fünfstufigen Skala von 0 = „vermeide niemals“

bis 4 = „vermeide immer“ ein, und zwar jeweils getrennt nach „allein“ und „in Begleitung einer vertrauten Person“. Der Proband hat die Möglichkeit, den Fragebogen um eine weitere eigene Situation zu ergänzen und diese analog zu bewerten. Die gegebenen Antworten lassen Rückschlüsse auf das Ausmaß des agoraphobischen Vermeidungsverhaltens des Probanden zu.

Ausgewertet wird das Mobility Inventory getrennt nach „allein“ und „begleitet“ jeweils durch Mittelwertbildung der gegebenen Antworten.

Der AKV wird bei Patienten mit Ängsten oder körperlichen Beschwerden ohne organisch begründete Ursache zur Diagnostik, Therapieplanung und Erfolgskontrolle verwendet. Insbesondere findet er Anwendung bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und bei somatoformer Störung. Hier zeigen die Einzelfragebögen eine gute bis sehr gute Reliabilität (Cronbachs α zwischen 0,74 und 0,97) und Validität mit positiver Korrelation untereinander und mit anderen Angstskalen bei der Erfassung von kognitiv-emotionalen, körperlichen und behavioralen Aspekten der Reaktion (Ehlers & Margraf, 2001; Jacobi & Sommer, 2003).

3.3.3.3 Symptom-Checkliste (SCL-90-R)

Die Symptom-Checkliste nach Derogatis (1977) wird in der vorliegenden Studie als deutsche Version nach Franke (2002) verwendet. Dieser Fragebogen erfasst das Ausmaß der subjektiv vom Probanden erlebten psychischen Belastung während der vergangenen sieben Tage. Dazu werden 90 körperliche und psychische Symptome benannt. Der Studienteilnehmer soll für jedes dieser Anzeichen und Empfindungen auf einer Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr stark“ einschätzen, wie sehr er im Beurteilungszeitraum darunter gelitten hat.

Zur Auswertung werden 83 der 90 Items als berechnete Skalenwerte zu neun Skalen zugeordnet: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Diese neun Skalen können ebenso wie die sieben nicht zugeordneten Items eigenständig ausgewertet werden.

Aus allen 90 Items werden außerdem drei globale Kennwerte berechnet, die Rückschlüsse auf die generelle psychische Belastung zulassen. Diese sind der Global Severity Index (GSI), der Positive Symptom Distress Index (PSDI) und

Positive Symptom Total (PST). In Tabelle 4 werden die neun Skalen zusammengefasst und die globalen Kennwerte kurz charakterisiert.

Tabelle 4: Die neun Skalen und die drei globalen Kennwerte der SCL-90-R

Skala 1	Somatisierung
Skala 2	Zwanghaftigkeit
Skala 3	Unsicherheit im Sozialkontakt
Skala 4	Depressivität
Skala 5	Ängstlichkeit
Skala 6	Aggressivität/Feindseligkeit
Skala 7	Phobische Angst
Skala 8	Paranoides Denken
Skala 9	Psychotizismus
GSI	durchschnittliche psychische Belastung in Bezug auf 90 Items (Global Severity Index)
PSDI	durchschnittliche psychische Belastung in Bezug auf die Items, bei denen eine psychische Belastung vorliegt (Positive Symptom Distress Index)
PST	Anzahl aller Items, bei denen eine psychische Belastung vorliegt (Positive Symptom Total)

Quelle: Franke, 2002, S.13

Auch für die SCL-90-R existieren nach Geschlecht und Altersstufe differenzierte Normwerte. Diese gestatten nach Transformierung der Skalenwerte einen Vergleich mit der Studienstichprobe.

Ein Proband gilt gemäß der Falldefinition von Derogatis aus dem Jahr 1983 dann als psychisch belastet, wenn sein transformierter Wert (T-Wert) des GSI und/oder die T-Werte von zwei der neun Skalen größer oder gleich 63 beträgt.

Der SCL-90-R-Fragebogen ist ab dem Jugendalter einsetzbar. Für die einzelnen Skalen lagen die internen Konsistenzen bei klinischen Stichproben zwischen $r = 0,79$ und $r = 0,89$. Die Reliabilität kann für klinische Stichproben als gut bis sehr gut eingeschätzt werden. Bezüglich der Validität des Fragebogens führte Franke (2002) intensive Untersuchungen zur Korrelation der einzelnen Skalen untereinander sowie mit verschiedenen anderen Fragebögen und Befindlichkeitsstörungen, deren Ergebnisse hier nicht im Einzelnen aufgeführt werden sollen. Die

Interkorrelationskoeffizienten der einzelnen Skalen untereinander betragen beispielsweise zwischen $r = 0,29$ und $r = 0,70$. Interessant für die vorliegende Studie ist eine hohe Korrelation ($r = 0,81$) der Depressivitätsskala mit dem Fragebogen BDI, was für eine sehr gute Validität für dieses Beispiel spricht (Franke, 2002).

3.3.3.4 Perceived Stress Scale (PSS)

Die Perceived Stress Scale nach Cohen und Kollegen (1983) erfasst die subjektiv wahrgenommene Stressintensität innerhalb des vergangenen Monats. Dieser Fragebogen existiert in drei Versionen mit unterschiedlicher Fragenanzahl (PSS-4, PSS-10 und PSS-14). In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Übersetzung der Originalpublikation mit 14 allgemeinen Fragen zu unvorhersehbaren, unkontrollierbaren und belastenden Situationen verwendet. Für jedes Item schätzt der Proband anhand einer Likert-Skala von 0 = „niemals“ bis 4 = „sehr oft“ ein, wie häufig er die beschriebene Situation oder Empfindung im Beurteilungszeitraum erlebt hat. Dabei sind sieben der Aussagen negativ formuliert, sodass die Punkteskala bei diesen Fragen absteigend ist, was bei der Addition der einzelnen Punkte zur Generierung des Gesamtscores beachtet werden muss. Der maximale Gesamtscore kann 56 betragen. Ein hoher Score entspricht einer hohen subjektiven Stressbelastung.

In verschiedenen Stichproben gesunder Probanden schwankte der Mittelwert des PSS-Gesamtscores je nach Alter, Geschlecht und gesellschaftlichem Status zwischen 21 und 26 bei einer Standardabweichung von sechs bis neun, wobei in einigen Studien Frauen im Durchschnitt einen nicht signifikant höheren Score erreichten als Männer. Der PSS-Score ist ferner mit Emotionsschwankungen, Depression und Angst korreliert.

Die Perceived Stress Scale weist eine gute interne Konsistenz mit einem Cronbachs α zwischen 0,84 und 0,86 auf sowie eine Test-Retest-Korrelation von $r = 0,85$ in der von Cohen (1983) erhobenen Stichprobe (Cohen, 1983; Lee, 2012).

3.3.3.5 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar nach Beck und Steer (1987) beziehungsweise dessen deutschsprachige Version von Hautzinger (1991) dient der Selbstbeurteilung zum Vorhandensein und Ausmaß depressiver Symptome innerhalb einer Woche sowie der Verlaufsbeurteilung von Depressionen. Er besteht aus 21 Items mit jeweils vier Aussagen zu typischen Symptomen einer Depression, die unterschiedlichen Schweregraden der Krankheitszeichen entsprechen. Die von den Probanden entsprechend ihrer aktuellen Verfassung gewählten Aussagen werden Punktwerten von 0 = „Symptom ist nicht vorhanden“ bis 3 = „starke Symptomausprägung“ zugeordnet. Zur Auswertung addiert man alle Punkte und errechnet den BDI-Gesamtwert, der das Ausmaß der aktuellen depressiven Symptomatik des Getesteten widerspiegelt. Ab einem Wert von 18 ist von einer klinisch bedeutsamen Depression auszugehen.

Für die klinische Anwendung fand sich eine sehr gute interne Konsistenz mit einem Cronbachs α von 0,86 bis 0,88 und Korrelationen zu anderen Verfahren zur Selbstbeurteilung von Depressionen mit Faktoren bis zu $r = 0,89$. Es liegen also eine hohe Reliabilität und Validität vor (Hautzinger, 1991; Hautzinger et al., 1994).

3.3.3.6 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Angst ist eine in der Regel negativ empfundene Emotion, die sich durch Eigenschaften wie Unruhe, Anspannung, Besorgtheit und Nervosität beschreiben lassen (Spielberger et al., 1970). Man unterscheidet allgemein aktuelle, vorübergehende Angstzustände (State-Angst oder Zustandsangst) von habitueller Angst als relativ stabile, dauerhafte Persönlichkeitseigenschaft (Trait-Angst oder Ängstlichkeit). Das State-Trait-Angstinventar von Spielberger und Kollegen (1970), in der deutschen Fassung nach Laux und Kollegen (1981) erlaubt eine unspezifische Messung sowohl der State- als auch der Trait-Angst. Dazu liegen zwei unabhängige Versionen des Fragebogens mit je 20 unterschiedlichen Aussagen vor: STAI-S (Form X1) zur Erfassung der State-Angst und STAI-T (Form X2) für die Trait-Angst. Der Proband schätzt im STAI-S auf einer vierstufigen Skala ein, ob die kurzen Aussagen auf ihn von 1 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“ zutreffen. Im STAI-T vergleicht er sein allgemeines Empfinden mit den Statements und entscheidet, ob diese von 1 = „fast nie“ bis 4 = „fast immer“ übereinstimmen.

Während das STAI-T vornehmlich zur Persönlichkeitsanalyse genutzt wird, findet STAI-S eher im klinischen Kontext sowie in der Angst- und Stressforschung Anwendung – so auch in der vorliegenden Studie. Alle Patienten und Kontrollprobanden bearbeiten im Verlauf der Studienteilnahme zweimal das STAI-S, und zwar in der Ruhephase fünf Minuten vor dem TSST das STAI-S1 und zu Beginn der Erholungsphase direkt nach dem TSST das STAI-S2.

In der Auswertung werden die Antworten der Probanden in Punkte umgerechnet. Dabei ist zu beachten, dass einige Aussagen umgekehrt formuliert sind, um Auswahl Tendenzen bei der Beantwortung zu verhindern. Die Punktwerte werden addiert, um den Gesamtscore zu erhalten, der das Ausmaß der State-Angst widerspiegelt. Aufgrund der zweifachen Datenerhebung vor und nach dem TSST kann das interventionsbedingte subjektive Angstepfinden der Testpersonen und damit ein Gelingen der Stressinduktion abgeschätzt werden.

Das State-Trait-Angstinventar ist ab dem 15. Lebensjahr einsetzbar und gilt als ein gut untersuchtes und weit verbreitetes Verfahren mit einer exzellenten internen Konsistenz der Fragen von $\alpha = 0,90$. Für die Trait-Angstskala liegen Normwerte vor. Da State-Angst situationsabhängig ist, macht eine Normierung hierfür keinen Sinn. In der Literatur wird von positiven Korrelationen zwischen State und Trait-Angst berichtet (Laux et al., 1981; Debener, 2003).

3.3.3.7 Primary Appraisal Secondary Appraisal (PASA)

Der Fragebogen „Primary Appraisal Secondary Appraisal“ nach Gaab (2005) beruht auf dem transaktionalen Stressmodell von Lazarus und Folkman (1984) und wird von jedem Versuchsteilnehmer während der Vorbereitungsphase des TSST ausgefüllt. Er erfasst allgemein die störungsunspezifische kognitive Bewertung der erwarteten Belastung durch eine spezifische Situation, im Fall der vorliegenden Studie durch den unmittelbar bevorstehenden TSST. Dazu werden von jedem Versuchsteilnehmer 16 Statements über die anstehende Situation auf ihr Zutreffen hin überprüft, wobei jeweils sechs Antwortmöglichkeiten von „ganz falsch“ bis „ganz richtig“ zur Auswahl stehen. Inhaltlich finden gemäß der Transaktionalen Stresstheorie zwei verschiedene antizipatorische Bewertungsaspekte Beachtung: Bei der Erstbewertung (Primary Appraisal) wird die Situation hinsichtlich ihrer möglichen „Bedrohung“ und „Herausforderung“ eingeschätzt, bei der Zweitbewertung (Secondary Appraisal)

stehen das „Selbstkonzept der eigener Fähigkeiten“ und die situationsbedingten „Kontrollüberzeugungen“ im Fokus. Aus der Differenz von Erst- und Zweitbewertung ergibt sich schließlich der PASA-Gesamtwert, auch Stressindex, der die individuelle Gesamtbelastung des Probanden widerspiegelt. Es ist aber auch möglich, die einzelnen Bewertungsaspekte im Rahmen der Auswertung separat zu betrachten, da jeder der vier Gruppen je vier bewertete Statements zugeordnet sind. Für die Berechnung der einzelnen Scores werden die gegebenen Antworten in Punktwerte von eins bis sechs umgerechnet, wobei zu beachten ist, dass einige der Aussagen invers formuliert sind, bei diesen Fragen also eine absteigende Punkteskala zu nutzen ist. Beim Erzielen hoher Scores wird die bevorstehende Situation als besonders stressig eingeschätzt.

Der Fragebogen wurde von Gaab und Kollegen (2005) an einer gesunden Stichprobe mittels TSST evaluiert, wobei sich eine insgesamt gute Validität und gute Homogenität mit einem Cronbachs α von 0,61-0,83 für die Erstbewertung und von 0,74-0,80 für die Zweitbewertung ergaben. Eine Angabe von Normwerten erscheint wenig sinnvoll, da der PASA auf verschiedene spezifische Situationen anwendbar ist (Gaab et al., 2005; Gaab, 2009).

3.3.3.8 Visuelle Analogskala (VAS)

Die antizipatorische Einschätzung der möglichen Bedrohung durch den TSST wurde in dessen Vorbereitungsphase mittels PASA erfragt. Im Vergleich dazu schätzen die Studienteilnehmer direkt im Anschluss an den TSST das tatsächlich persönlich empfundene psychosoziale Stresslevel durch die erlebte Intervention mithilfe der visuellen Analogskala ein. Acht Aussagen zum Ausmaß der Belastung in der vorangegangenen Situation, wie in Tabelle 5 wiedergegeben, sollen von den Probanden auf einer Skala von 0 = „Die Aussage trifft überhaupt nicht zu.“ bis 100 „Die Aussage trifft voll und ganz zu.“ eingeschätzt werden. Dazu ist eine Markierung auf einer zehn Zentimeter langen Strecke zu setzen, die bei der Auswertung ausgemessen und entsprechend der Aussage in einen Punktwert von 0 bis 100 umgerechnet wird.

Tabelle 5: Aussagen zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens in der VAS

(1)	Die vorangegangene Situation habe ich vorher anders eingeschätzt bzw. bewertet.
(2)	Ich wusste, was ich zu tun hatte, um den Verlauf der Situation zu beeinflussen.
(3)	Ich empfand die Situation als Herausforderung.
(4)	Ich bin mit dem Ausgang der vorangegangenen Situation zufrieden.
(5)	Ich konnte durch mein Verhalten den Verlauf der vorangegangenen Situation beeinflussen.
(6)	Die Situation wirkte bedrohlich auf mich.
(7)	Es war für mich wichtig, die Situation gut zu meistern.
(8)	Die Situation war stressig für mich.

Quelle: eigene Tabelle

Bei der Auswertung wird der VAS-Gesamtscore durch Berechnung des Mittelwertes der acht Punktwerte ermittelt. Je höher dieser Score ist, umso stressiger wird der TSST vom Probanden eingeschätzt.

Die in dieser Studie verwendete Visuelle Analogskala wurde in einer Arbeitsgruppe der Fakultät für Biopsychologie der Technischen Universität Dresden entwickelt (Petzold, 2010). Daten zur Reliabilität und Validität der VAS wurden bisher nicht publiziert.

3.3.4 Blutprobengewinnung und -analyse

Jedem der 32 Studienteilnehmer wurden gemäß Studiendesign vor und nach dem TSST insgesamt zehn Blutproben à 7,5 ml aus einer liegenden peripheren Venenverweilkanüle entnommen. Ziel der Analysen war die Erstellung der individuellen zeitlichen Konzentrationsverläufe von Cortisol und Interleukin-10 nach Stressinduktion und der Vergleich der Profile von Patienten- und Kontrollgruppe. Im Gegensatz zur Bestimmung der Cortisolkonzentrationen im Speichel konnten Kirschbaum und Kollegen (1999) bei identischen Analysen im Blut keine signifikanten Unterschiede im Antwortprofil des Cortisols zwischen Frauen in unterschiedlichen Zyklusphasen und Männern nachweisen. Daher wurden auch in der vorliegenden Studie Blutanalysen zur Untersuchung der stressabhängigen Cortisolprofile der Studienteilnehmer durchgeführt.

Das Legen des Venenzugangs und die Blutentnahmen erfolgten dabei nach gültigen Klinikstandards von fachlich dazu qualifizierten Versuchsleitern. Folgende Materialien wurden verwendet:

- Venenstauschlauch unterschiedlicher Firmen
- Hautantiseptik Cutasept® F, Firma BODE Chemie GmbH, Hamburg
- sterilisierte Zellstofftupfer Pur-Zellin®, Firma BODE Chemie GmbH, Hamburg
- Venenverweilkanüle Vasofix® Braunüle, G 20 rosa/G 18 grün, Firma Braun, Melsungen
- Mandrin Vasofix®, G 20 rosa/G 18 grün, Firma Braun, Melsungen
- Fixierpflaster Leukomed® I.V., Firma BSN medical GmbH, Hamburg
- Multi-Adapter für S-Monovette®, Firma Sarstedt, Nümbrecht
- S-Monovette® 7.5ml Z-Gel, Serum-Gel mit Gerinnungsaktivator, Firma Sarstedt, Nümbrecht
- Spritze BD Discardit™ II, 10 ml, Firma Becton-Dickinson, Heidelberg
- Kanüle BD Microlance™ 3, Firma Becton-Dickinson, Heidelberg
- Isotonische Kochsalzlösung 0,9 %, Firma Fresenius Kabi, Bad Homburg

Die Serum-Gel-Monovetten wurden unmittelbar nach Probengewinnung im Kühlschrank bei 4 °C zwischengelagert und nach Ende der Testung in das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden transportiert. Dort trennten die Medizinisch-technischen Laboratoriumsassistenten das Serum vom Blutkuchen durch zehnmündige Zentrifugation mit 3400 Umdrehungen pro Minute ab. Aus den so gewonnenen Serumproben erfolgte jeweils eine biochemische Konzentrationsbestimmung des Gesamt-Cortisols mittels des LIAISON® Analyser der Firma DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italien unter Verwendung von LIAISON® Cortisol Test-Kits (REF 313261). Diese Analysemethode basiert auf dem SPALT-Prinzip, der Solid Phase Antigen Linked Technique. Der Messbereich liegt zwischen 0,15 µg/dl und 80 µg/dl.

Das übrige Serum wurde in Eppendorf-Mikroreaktionsgefäße pipettiert und zur späteren Messung der Konzentration von IL-10 bei -20 °C eingefroren. Nach Abschluss der 64 Testungen wurden alle so eingefrorenen Serumproben gesammelt in geeigneten Thermoisoliationsboxen in das Labor des Fachbereiches

Biopsychologie der Technischen Universität Dresden transportiert. Dort erfolgte die Konzentrationsbestimmung des Interleukin-10 in allen Proben mittels High Sensitivity ELISA unter Verwendung des Testkits der Firma IBL International GmbH, Hamburg (REF BE58101). Für diesen Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) wird das zu untersuchende Serum in die Mikrotiterplatten des Testkits pipettiert, wo das in der Probe enthaltene IL-10 mit zugegebenen spezifischen, Biotin gebundenen Antikörpern gegen humanes Interleukin-10 Immunkonjugate bildet und über Beschichtungsantigene in den Mikrotiterplatten fixiert wird. Diese Konjugate werden an die beiden Amplifikationsreagenzien Biotinyl-Tyramide und Streptavidin-HRP gebunden. Schließlich wird das Substrat einer Indikatorreaktion zugegeben, bei der ein Farbstoff entsteht. Zwischen den einzelnen Arbeitsschritten werden jeweils überschüssige Reagenzien durch Waschung entfernt. Die Konzentration dieses Farbstoffs wird photometrisch bestimmt und rechnerisch auf die ursprüngliche Konzentration des Interleukin-10 im Probandenserum geschlossen. Der Hersteller der Testkits garantiert eine hochpräzise Messung der IL-10-Konzentration innerhalb des Messbereiches von 0,16 bis 12,70 pg/ml, wenn die Serumprobe bei -20°C zwischengelagert wurde, was ununterbrochen der Fall war (IBL International, 2015).

3.3.5 Messung und Analyse der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Im Laufe der Studienteilnahme wurde bei den Patienten und Kontrollpersonen die Herzfrequenz von etwa zehn Minuten vor dem eigentlichen TSST bis nach Abschluss der letzten Blutentnahme kontinuierlich aufgezeichnet. Dies erfolgte mittels der Sportuhr Polar™ S810 (Polar, Finnland) und dem dazugehörigen Brustgurt T31, der fünf bis zehn Zentimeter unterhalb der Mamillen zirkulär um den Thorax der Testpersonen angelegt wurde. Die so aufgezeichneten Daten wurden nach Beendigung der Testungen ausgelesen und mittels der Software Polar™ Precision Performance für Windows, Version 3.0 dargestellt und hinsichtlich Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität ausgewertet. Hierbei wurden für jeden Studienteilnehmer sechs Dreiminutenintervalle betrachtet: in der Ruhephase vor dem TSST, während der Atemübung, bei der freien Rede vor dem Gremium, während des Kopfrechnens, in der Erholungsphase direkt nach dem TSST und in der Ruhephase mehrere

Minuten nach dem Stresstest. Ziel dieser Messungen war die Überprüfung des Erfolgs der Stressinduktion anhand einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz und Verminderung der Herzfrequenzvariabilität.

Als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet man die zeitlichen Schwankungen zwischen zwei Herzschlägen innerhalb eines kürzeren Beobachtungszeitraumes von Minuten bis Stunden. Sie lässt sich durch eine Reihe physiologischer Parameter beschreiben und erlaubt Rückschlüsse auf die autonome Funktion des Herzens, die durch das Zusammenspiel von Sympathicus und Parasympathicus moduliert wird. Dabei misst man den parasympathischen Nervenfasern des Nervus vagus die größte Bedeutung in diesem Zusammenhang bei (Löllgen, 1999; Petrowski et al., 2010a, Chalmers et al., 2014).

In der vorliegenden Studie wurden die wichtigsten zeit- und frequenzbezogenen Parameter zur Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität betrachtet. Neben der mittleren Herzfrequenz zählen zu den zeitbezogenen Messwerten ferner die Standardabweichung aller RR-Intervalle im EKG einer Messung (SDNN) und die Quadratwurzel des Mittelwerts aller quadrierten Differenzen benachbarter RR-Intervalle (RMSSD, Root Mean Sum of Squared Distance), der die Parasympathicusaktivität am besten widerspiegelt. Ebenso gehört der pNN50, auch ein Maß für die parasympathische Aktivierung, zur Gruppe der zeitbezogenen Parameter, der den prozentualen Anteil der Intervalle angibt, die sich um mindestens 50 Millisekunden vom vorausgehenden Intervall unterscheiden (Löllgen, 1999; Chalmers et al., 2014).

Das Frequenzspektrum der Herzratenmessung teilt man grob in hohe (0,15 - 0,4 Hz), niedrige (0,04 - 0,15 Hz) und sehr niedrige (0 - 0,04 Hz) Frequenzanteile ein. Dabei werden höhere Frequenzen vornehmlich dem Parasympathicus und niedrigere eher dem Sympathicus zugerechnet. Im Bereich der mittleren Frequenzen ist der Übergang von Parasympathicus zu Sympathicus fließend. Von Interesse ist hier als wichtigster frequenzbezogener Parameter der Quotient aus niedrigen und hohen Anteilen, die LF/HF-Ratio, als Maß für eine mögliche Dominanz von entweder Sympathicus oder Parasympathicus. Dieser Quotient wird mittels Fouriertransformation ermittelt (Löllgen, 1999; Petrowski et al., 2010a).

Die Herzratenvariabilität wird unter anderem durch die Körperlage, körperliche Betätigung, die tageszeitlichen Hormonschwankungen oder verschiedene Medikamente beeinflusst (Löllgen, 1999).

Nach Aufzeichnung des Herzfrequenzprofils und Auslesen der Daten wurden die Herzfrequenzen und ausgewählte Parameter der Herzfrequenzvariabilität gemäß Studiendesign von der Polar™ Precision Performance Software ermittelt. Zur Auswertung wurden die Werte der Herzfrequenzvariabilität dekadisch logarithmiert, um Normalverteilung herzustellen. Die mittleren Herzfrequenzen wurden ohne Logarithmierung belassen. Weiter erfolgte für jeden der Parameter eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholung, um die Haupteffekte der Zeit, der Gruppe und Interaktionseffekte zu untersuchen. Nach Testung auf Sphärizität mittels Mauchly-Test erfolgte gegebenenfalls eine Korrektur mittels Greenhouse-Geisser-Koeffizient (Petrowski et al., 2010a). So konnte vergleichend zwischen Patienten- und Kontrollgruppe der Erfolg der Stressinduktion durch den TSST überprüft werden. Aus technischen Gründen konnten für die Auswertung der Herzfrequenzdaten lediglich N = 31 Studienteilnehmer berücksichtigt werden, sodass hierzu eine gesonderte Stichprobenbeschreibung erfolgte.

3.4 Statistische Analyse

Im Rahmen der Studienplanung wurde zunächst eine Fallzahlbestimmung vorgenommen. Zu dessen Ermittlung bedarf es der Angabe der Effektstärke. Eine valide Angabe war zum Zeitpunkt der Studienplanung für das zu untersuchende Patientenkollektiv in der Literatur nicht beschrieben. Für Gesunde in vergleichbarer Konstellation gaben Dickerson & Kemeny (2004) Effektstärken zwischen $d = 0,15$ und $d = 1,12$ an. Aufgrund dieser nicht unerheblichen Schwankungsbreite wurde zur Bestimmung der Fallzahl für diese Forschungsarbeit von einer mittleren Effektstärke ausgegangen. Für einen Mittelwertvergleich von zwei unabhängigen Versuchsgruppen, in der vorliegenden Studie die Gruppe der Patienten mit Panikstörung und eine gesunde Kontrollgruppe, mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung sind bei einem Alpha-Fehler von $p = 0,05$ und einer zu erzielenden Power von $1-\beta = 80\%$ bei mittlerer Effektstärke für jede der Versuchsgruppen eine Stichprobe von $N = 32$ Versuchspersonen erforderlich (Bortz & Döring, 2003).

Nach der planmäßigen Durchführung der Stichprobenerhebung erfolgte die Analyse und Auswertung der erhobenen Daten mittels SPSS 23.0 der Firma IBM, Chicago. Zunächst wurden alle erfassten Messwerte einer Plausibilitätsprüfung unterzogen und Ausreißer bereinigt. Als Ausreißer zählten Werte mit einer Abweichung von mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert. Aus technischen Gründen fehlende Messwerte wurden, sofern möglich, mittels der multiplen Imputation ersetzt. Zu Beginn der eigentlichen Datenauswertung erfolgte eine Stichprobenbeschreibung. Hierzu wurden die beiden Probandengruppen hinsichtlich soziodemografischer Parameter deskriptiv und unter Verwendung des t-Tests für metrische beziehungsweise des Chi-Quadrat-Tests für nominale Daten verglichen. Anschließend wurde überprüft, ob und inwiefern sich die Patienten- und Kontrollgruppe in deren Ausgangssituation vor Stressinduktion unterscheiden. In diesem Zusammenhang wurden die Werte für Cortisol und Interleukin-10 zu den Messzeitpunkten $t = -15$ Minuten und $t = -1$ Minute, das State-Trait-Angstinventar und die wichtigsten Parameter der Herzfrequenzanalyse vor Stressinduktion mittels deskriptiver Statistik beschrieben und unter Verwendung von t-Tests verglichen. Zuvor erfolgte jeweils eine Prüfung auf Varianzgleichheit mittels Levene-Test. Um einen möglichen Einfluss des Raucherstatus, Menstruationszyklus und Einnahme

oralen Kontrazeptiva auf die Messwerte aufzudecken wurde für jede der drei Kovariablen eine univariate Varianzanalyse durchgeführt.

Um die standardisierten psychologischen Symptomfragebögen auszuwerten, wurden die deskriptive Analyse sowie t-Tests nach vorheriger Kontrolle der Daten auf Varianzgleichheit unter Verwendung des Levene-Tests verwendet. Das aktuelle Stressempfinden wurde von den Studienteilnehmern je einmal vor und einmal nach dem TSST mittels State-Trait-Angstinventar eingeschätzt. Bei diesem Fragebogen wurde zur Auswertung eine Varianzanalyse mit Messwiederholung genutzt. Hierbei erfolgten der Mauchly-Test auf Sphärizität und eine Korrektur mittels des Greenhouse-Geisser-Koeffizienten bei Verletzung der Sphärizität sowie eine Bonferroni-Korrektur, um das Risiko hoher Fehler erster Art zu senken. Ein ähnliches Vorgehen geschah bei der statistischen Analyse der Herzfrequenzen mit den Parametern der Herzfrequenzvariabilität und bei den Labormesswerten für Cortisol und Interleukin-10. Hierbei wurden die Rohdaten jeweils dekadisch logarithmiert, um eine Lognormalverteilung zu erreichen. Allein für die Werte der Herzfrequenzanalysen erfolgte zuvor eine eigenständige Stichprobenbeschreibung vergleichbar zur originären, da hierfür aus technischen Gründen nur ein verminderter Stichprobenumfang für die Berechnungen genutzt werden konnte. Die lognormalverteilten Werte wurden analog zunächst deskriptiv und anschließend zur Beschreibung des zeitlichen Verlaufes unter Nutzung von Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert. Auch hier erfolgten Tests auf Sphärizität durch Mauchly-Tests mit Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten bei Verletzung der Sphärizität und Bonferroni-Korrekturen bei multiplen Testen. Für die weiterführende Auswertung der Reaktivitäten von Cortisol und Interleukin-10 wurden zusätzlich Kovarianzanalysen mit den jeweiligen Baseline-Werten für $t = -15$ Minuten und $t = -1$ Minute als Kovariablen durchgeführt. Ziel der Analysen war jeweils die Detektion von signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Studienpopulationen. Bei allen Untersuchungen wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt.

Vor Durchführung der t-Tests und Varianzanalysen erfolgte für jede der zur Berechnung verwendeten, auch der logarithmierten Variablen der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung. Bortz (2005) konnte jedoch zeigen, dass t-Tests relativ robust hinsichtlich Verletzungen dieses Kriteriums sind und das Testverfahren daher auch bei Vorliegen einer nichtnormalen Verteilung genutzt werden kann.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der durch den Trier Social Stress Test induzierten psychosozialen Belastung auf die Stressantwort der Studienpopulation untersucht und dabei ein Vergleich zwischen Patienten mit einer Panikstörung und gesunden Kontrollprobanden gezogen. Hierzu wurden jedem Versuchsteilnehmer entsprechend des Studiendesigns zehn Blutproben entnommen, in denen die Konzentrationen von Cortisol und Interleukin-10 bestimmt wurden. Zusätzlich wurde der Herzfrequenzverlauf vor, während und nach der Stressinduktion aufgezeichnet und anhand der Messwerte die Parameter der Herzratenvariabilität bestimmt. Außerdem füllte jeder Patient und Proband ein Fragebogenpaket aus, das unter anderem die subjektive Einschätzung des Stresserlebens einschloss. Zur statistischen Analyse wurden zunächst die Ausgangswerte für Cortisol, Interleukin-10, dem subjektiven Stresserleben und wichtigen Parametern der Herzfrequenzvariabilität der Patienten- und Kontrollgruppe vor Stressinduktion verglichen sowie auf einen möglichen Einfluss von Kovariablen auf die Messwerte untersucht. Anschließend wurden die Daten aus dem Fragebogenpaket, die Labormesswerte für Cortisol und Interleukin-10 und schließlich die Messwerte der Herzfrequenzmessung im Zeitverlauf deskriptiv dargestellt und hinsichtlich ihrer zeitlichen Dynamik statistisch analysiert. Dabei wurde insbesondere auf die jeweiligen Unterschiede zwischen der Patientengruppe und den Kontrollprobanden eingegangen.

4.1 Baseline-Vergleich

Um Unterschiede in der Stressantwort von Panikern und Gesunden aufzuzeigen, bedarf es gleicher Ausgangsbedingungen für beide Gruppen. Nach Balodis und Kollegen (2010) ist dafür eine Ruhephase vor der Intervention nötig, die bei allen Studienteilnehmern gemäß Studiendesign realisiert wurde. Tabelle 6 fasst die Ergebnisse des Baseline-Vergleichs und deren statistische Analyse mittels t-Test zusammen. Bortz (2005) konnte zeigen, dass t-Tests relativ robust hinsichtlich Verletzungen der Normalverteilung sind, sodass diese auch bei Vorliegen einer nichtnormalen Verteilung genutzt werden können.

Tabelle 6: Vergleich der Ausgangsbedingungen von Patienten und Gesunden

	Patienten (N = 32*)		Gesunde (N = 32*)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
Cortisol, t = - 15 min (nmol/l)	295,03	148,65	275,41	134,91	-0,55	62,00	0,58
Cortisol, t = - 1 min (nmol/l)	266,66	144,35	255,59	131,16	-0,32	62,00	0,75
IL-10, t = - 15 min (pg/ml)	1,66	0,82	0,52	0,43	-6,90	47,87	< 0,01
IL-10, t = - 1 min (pg/ml)	1,62	0,77	0,48	0,32	-7,66	41,71	< 0,01
State-Trait-Angstinventar (STAI-S1)	45,94	12,47	31,81	7,69	-5,45	51,60	< 0,01
mittlere Herzfrequenz, Ruhephase	81,72	13,76	73,30	8,07	-2,86	44,90	0,01
RMSSD, Ruhephase*	39,66	34,61	46,39	19,19	0,75	38,00	0,46
SDNN, Ruhephase*	46,02	37,72	45,00	36,38	-0,11	57,00	0,92
pNN50, Ruhephase*	7,61	9,24	10,82	8,64	1,13	38,00	0,27

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, t – t-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)

RMSSD – Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, SDNN – Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, pNN50 – Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden

* Die Parameter der Herzfrequenzvariabilität liegen aus technischen Gründen nur bei 16 Patienten und 15 Kontrollen vor.

Anhand der gemessenen Serumkonzentrationen von Cortisol im Vorfeld des TSST findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen. Anders sieht es bei den High-sensitive-Messwerten des Interleukin-10 aus: Es zeigt sich in der Ruhephase vor Stressinduktion eine signifikant höhere Serumkonzentration des IL-10 bei den Panikpatienten mit durchschnittlich 1,66 pg/ml im Vergleich zur Kontrollgruppe mit im Mittel 0,52 pg/ml ($t = -6,90$, $df = 47,87$, $p < 0,01$). Eine Minute vor dem TSST ist eine ähnliche Situation mit IL-10-Konzentrationen von 1,62 pg/ml in der Patienten- und 0,32 pg/ml in der Kontrollgruppe festzustellen ($t = -7,66$, $df = 41,71$, $p < 0,01$). Auch die in der Ruhezeit erzielten Punktwerte im Fragebogen STAI-S1 unterscheiden sich signifikant zwischen den Versuchsgruppen. Die Panikpatienten erreichten durchschnittlich 45,95 Punkte, die gesunden Kontrollprobanden nur 31,81 Punkten ($t = -5,45$, $df = 51,60$, $p < 0,01$). Ebenso ist die mittlere Ruheherzfrequenz in der Patientengruppe mit 81,72 Schlägen pro Minute signifikant höher als bei den

Kontrollprobanden mit durchschnittlich 73,30 Schlägen pro Minute ($t = -2,86$, $df = 44,90$, $p = 0,01$). Die übrigen Parameter der Herzratenvariabilität zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Das Rauchen von Zigaretten, der Menstruationszyklus der Frau sowie die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva oder anderen Medikamenten haben einen potentiellen Einfluss auf die Cortisolreaktion (Kirschbaum et al., 1993b; Heim et al., 2000). Aus diesem Grund erfolgte ergänzend zur statistischen Auswertung der Ausgangsbedingungen der beiden Versuchsgruppen vor der Stressinduktion eine Überprüfung, ob das Zigarettenrauchen, die Zykluswoche zum Testzeitpunkt oder die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva bei weiblichen Studienteilnehmern die Messwerte signifikant beeinflusst haben könnten. Die Ergebnisse der dazu erfolgten univariaten Varianzanalysen zeigen die Tabellen 7, 8 und 9. Die Einnahme von Medikamenten wurde bereits durch die Ausschlusskriterien überprüft.

Tabelle 7: Einfluss des Zigarettenrauchens auf die Gruppensignifikanz

	Kovariable „Zigarettenrauchen“ (N = 64)			Einfluss auf die Gruppensignifikanz			Gruppensigni- fikanz ohne Einfluss der Kovariablen
	F	df	p	F	df	p	p
Cortisol, t = - 15 min	0,01	1,00	0,94	0,30	1,00	0,58	0,58
Cortisol, t = - 1 min	0,04	1,00	0,85	0,13	1,00	0,72	0,75
IL-10, t = - 15 min	0,52	1,00	0,47	45,19	1,00	< 0,01	< 0,01
IL-10, t = - 1 min	0,10	1,00	0,76	50,94	1,00	< 0,01	< 0,01
STAI-S1	0,02	1,00	0,89	27,71	1,00	< 0,01	< 0,01
mittlere HF, Ruhephase	3,90	1,00	0,05	4,97	1,00	0,03	0,01
RMSSD, Ruhephase	2,09	1,00	0,16	0,18	1,00	0,67	0,46
SDNN, Ruhephase	0,05	1,00	0,82	0,02	1,00	0,87	0,92
pNN50, Ruhephase	1,16	1,00	0,22	0,70	1,00	0,41	0,27

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)

Die statistische Analyse zeigt, dass der Raucherstatus der Studienteilnehmer keinen relevanten Einfluss auf die Signifikanz der beiden Parameter hat, die ohne Einfluss von Kovariablen statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und

Kontrollgruppe zeigen. So bleiben die p-Werte für die IL-10-Konzentrationen eine und 15 Minuten vor der Stressinduktion bei dieser Kontrollrechnung unverändert bei $p < 0,01$ (15 Minuten zuvor: $F = 45,19$, $df = 1,00$ und eine Minute zuvor: $F = 50,94$, $df = 1,00$). Während bei dem Fragebogen STAI-S1 ohne Einfluss des Zigarettenrauchens ein p-Wert von $< 0,01$ erreicht wird, beeinflusst die erneute Berechnung mit dem Raucherstatus als Kovariable den p-Wert nicht ($F = 27,71$, $df = 1,00$, $p < 0,01$). Bei der mittleren Ruheherzfrequenz steigt der p-Wert von $0,01$ vor Einfluss der Kovariablen auf $p = 0,03$ ($F = 4,97$, $df = 1,00$) und bleibt damit noch statistisch signifikant. Ein möglicher beobachteter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ist demnach nicht auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen. Die übrigen im Baseline-Vergleich betrachteten Parameter zeigten sowohl ohne als auch mit Einfluss des Zigarettenrauchens als Kovariable keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen, sodass ein möglicher Einfluss nicht von Interesse ist.

Tabelle 8: Einfluss der Zykluswoche bei weiblichen Studienteilnehmern auf die Gruppensignifikanz

	Kovariable „Zykluswoche“ (N = 40)			Einfluss auf die Gruppensignifikanz			Gruppensigni- fikanz ohne Einfluss der Kovariablen p
	F	df	p	F	df	p	
Cortisol, t = - 15 min	2,07	1,00	0,16	0,04	1,00	0,84	0,58
Cortisol, t = - 1 min	3,55	1,00	0,07	0,46	1,00	0,50	0,75
IL-10, t = - 15 min	< 0,01	1,00	0,96	33,27	1,00	< 0,01	< 0,01
IL-10, t = - 1 min	0,24	1,00	0,63	27,12	1,00	< 0,01	< 0,01
STAI-S1	0,69	1,00	0,41	10,37	1,00	< 0,01	< 0,01
mittlere HF, Ruhephase	0,79	1,00	0,38	1,98	1,00	0,17	0,01
RMSSD, Ruhephase	0,56	1,00	0,46	1,15	1,00	0,30	0,46
SDNN, Ruhephase	1,55	1,00	0,23	0,07	1,00	0,79	0,92
pNN50, Ruhephase	0,59	1,00	0,46	0,52	1,00	0,48	0,27

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)

Bei der weiblichen Studienpopulation wurde untersucht, inwiefern die Woche des Menstruationszyklus zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie einen Einfluss auf die Ausgangsbedingungen haben könnte. Hierbei fällt auf, dass bei dem Fragebogen

STAI-S1 kein Einfluss der Zykluswoche auf die Signifikanz der Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachweisbar ist. Der p-Wert liegt auch bei erneuter Berechnung mit Einfluss der Zykluswoche als Kovariable bei $< 0,01$ mit $F = 10,37$ und $df = 1,00$. Auch für die IL-10-Konzentration der Serumproben 15 und eine Minute vor dem TSST ist kein Einfluss der Zykluswoche nachweisbar (15 Minuten zuvor: $F = 33,27$, $df = 1,00$, $p < 0,01$ und eine Minute zuvor: $F = 27,12$, $df = 1,00$, $p < 0,01$). Bei der mittleren Ruheherzfrequenz hingegen steigt der p-Wert von $0,01$ vor Einfluss der Konvariablen an auf $p = 0,17$ ($F = 1,98$, $df = 1,00$) und verliert damit seine statistische Signifikanz. Ein Einfluss der Zykluswoche auf mögliche beobachtete Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ist daher nicht sicher auszuschließen.

Auch hier zeigten die übrigen im Baseline-Vergleich betrachteten Parameter sowohl ohne als auch mit Einfluss der Zykluswoche als Kovariable keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen, sodass ein möglicher Einfluss nicht von Interesse ist.

Tabelle 9: Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva bei weiblichen Studienteilnehmern auf die Gruppensignifikanz

	Kovariable „Kontrazeptiva“ (N = 40)			Einfluss auf die Gruppensignifikanz			Gruppensigni- fikanz ohne Einfluss der Kovariablen
	F	df	p	F	df	p	p
Cortisol, t = - 15 min	1,89	1,00	0,18	0,02	1,00	0,89	0,58
Cortisol, t = - 1 min	1,56	1,00	0,22	0,12	1,00	0,73	0,75
IL-10, t = - 15 min	1,42	1,00	0,24	32,42	1,00	$< 0,01$	$< 0,01$
IL-10, t = - 1 min	0,05	1,00	0,83	30,19	1,00	$< 0,01$	$< 0,01$
STAI-S1	0,40	1,00	0,53	9,43	1,00	$< 0,01$	$< 0,01$
mittlere HF, Ruhephase	0,47	1,00	0,50	2,48	1,00	0,13	0,01
RMSSD, Ruhephase	3,31	1,00	0,08	0,72	1,00	0,41	0,46
SDNN, Ruhephase	0,25	1,00	0,62	0,11	1,00	0,74	0,92
pNN50, Ruhephase	3,30	1,00	0,08	0,22	1,00	0,64	0,27

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)

Die Prüfung des Baseline-Vergleiches auf eine potentielle Beeinflussung durch die regelmäßige Einnahme hormoneller Kontrazeptiva bei den weiblichen

Versuchsteilnehmern ergibt folgende Erkenntnisse: Die statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe bei den präinterventionell bestimmten Interleukin-10-Spiegeln verändert sich durch erneute Berechnung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva als Kovariable nicht, der p-Wert bleibt bei $p < 0,01$ (15 Minuten zuvor: $F = 32,42$, $df = 1,00$ und eine Minute zuvor: $F = 30,19$, $df = 1,00$). Auch für den Fragebogen STAI-S1 bleibt bei erneuter Betrachtung unter dem Einfluss der Kontrazeptiva als Kovariable mit unverändertem p-Wert von $< 0,01$ erhalten ($F = 9,43$, $df = 1,00$). Die statistischen Parameter der mittleren Ruheherzfrequenz verlieren bei analoger Betrachtung jedoch ihre Signifikanz. Hier steigt der p-Wert von $p = 0,01$ ohne auf $p = 0,13$ ($F = 2,48$, $df = 1,00$) mit Einfluss der Kovariablen. Der Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf mögliche beobachtete Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ist daher ebenfalls nicht sicher auszuschließen.

Wie bei den vorangegangenen Betrachtungen zeigten die übrigen im Baseline-Vergleich betrachteten Parameter sowohl ohne als auch mit Einfluss der hormonellen Kontrazeption als Kovariable keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen, sodass ein möglicher Einfluss nicht von Interesse ist.

4.2 Erfassung psychologischer Symptome mittels Fragebogenset

Ein wesentlicher Bestandteil der Studie war für alle Teilnehmer das Ausfüllen des bereitgestellten Fragebogensets. Mit Hilfe der verschiedenen Fragebögen, die im Kapitel 3.3.3 genau beschrieben werden, wurden bei jedem Probanden standardisiert das Vorhandensein und der Ausprägungsgrad psychischer Symptome sowie das subjektive Stressempfinden im TSST ermittelt.

Aus den Antworten aller Patienten und Kontrollprobanden ergaben sich die in den Tabellen 10 und 11 zusammengefassten Resultate. Die Mittelwertvergleiche erfolgten durch t-Tests. Bortz (2005) konnte zeigen, dass t-Tests relativ robust hinsichtlich Verletzungen der Normalverteilung sind, sodass diese auch bei Vorliegen einer nichtnormalen Verteilung genutzt werden können.

Tabelle 10: Statistische Analyse der diagnostischen Fragebogen-Scores mittels t-Tests

		Patienten (N = 32)		Gesunde (N = 32)		t	df	p
		M	SD	M	SD			
PAS	Panik- und Agoraphobieskala	19,72	9,71	1,28	2,43	-10,42	34,86	< 0,01
ACQ	Agoraphobic Cognitions Questionnaire	0,94	0,54	0,38	0,34	-5,02	52,47	< 0,01
BSQ	Body Sensations Questionnaire	1,66	0,75	0,59	0,48	-6,76	52,48	< 0,01
MI	Mobility Inventory - allein	1,26	1,00	0,17	0,35	-5,81	38,56	< 0,01
MI	Mobility Inventory - begleitet	0,94	0,97	0,07	0,17	-4,99	32,84	< 0,01
SCL-90-R	Symptom-Checkliste - GSI	0,82	0,63	0,25	0,29	-4,63	43,47	< 0,01
SCL-90-R	Symptom-Checkliste - PST	41,13	23,29	17,78	16,67	-4,61	56,16	< 0,01
SCL-90-R	Symptom-Checkliste - PSDI	1,63	0,51	1,08	0,35	-5,06	55,05	< 0,01
PSS	Perceived Stress Scale	25,50	8,52	18,25	6,79	-3,77	62,00	< 0,01
BDI	Beck-Depressions-Inventar	10,78	8,26	4,31	5,75	-3,64	55,33	< 0,01

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, t – t-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig), GSI – Global Severity Index, PSDI – Positive Symptom Distress Index, PST – Positive Symptom Total

Zur Überprüfung der Diagnose „Panikstörung“ bei den Patienten sowie zum Ausschluss derselben bei den Kontrollprobanden wurde die Panik- und Agoraphobieskala (PAS) in das Fragebogenpaket aufgenommen. Die Patienten erreichten einen mittleren PAS-Gesamtscore von 19,72, was im Durchschnitt einer mittelschweren Panikstörung entspricht. Dabei reicht das Spektrum des Schweregrades der Panikstörung von grenzwertig bis schwer. Die gesunde Kontrollgruppe erzielte einen durchschnittlichen PAS-Gesamtscore von 1,28. Diese beiden Zahlen unterstreichen den hochsignifikanten Unterschied zwischen Patienten und Gesunden in Bezug auf die Ausprägung von Symptomen einer Panikstörung ($t = -10,42$, $df = 34,86$, $p < 0,01$).

Auch in Bezug auf kognitiv-emotionale, körperliche und behaviorale Aspekte der Agoraphobie unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant. Bei den vier Scores des Fragebogens zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV), nämlich ACQ, BSQ sowie MI allein und in Begleitung erreichten die Patienten mittlere Scores im Bereich von 0,94 bis 1,66, die Kontrollen lediglich 0,07 bis 0,59. Auch dies entspricht bei jedem der vier Einzelwerte einem Signifikanzwert von $p < 0,01$ (t-Werte zwischen -6,76 und -4,99, df zwischen 32,84 und 52,48).

Das Ausmaß der subjektiv vom Probanden erlebten psychischen Belastung binnen sieben Tagen vor der Studienteilnahme nach der Symptom-Checkliste (SCL-90-R) war in der Patientengruppe deutlich ausgeprägter als in der Kontrollgruppe. Dies zeigt sich an den drei globalen Kennwerten zum Fragebogen. Während die Patientengruppe einen durchschnittlichen Global Severity Index (GSI) als Maß der grundsätzlichen psychischen Belastung von 0,82 erreicht, liegt dieser Wert bei den Kontrollprobanden bei 0,25, was einem signifikanten Unterschied entspricht ($t = -4,63$, $df = 43,47$, $p < 0,01$). Auch leiden die Patienten mit Panikstörung zahlenmäßig unter deutlich mehr Symptomen als die Gesunden. Ihr Positive Symptom Total (PST) erreicht im Mittel 41,13 und unterscheidet sich damit vom Mittelwert der Kontrollprobanden (17,78) hochsignifikant mit $t = -4,61$, $df = 56,16$ und $p < 0,01$. Ähnlich verhält es sich beim Positive Symptom Distress Index (PSDI) als Maß für die Intensität der Antworten. Die Patientengruppe liegt hierbei mit 1,63 deutlich über der Kontrollgruppen, die 1,08 erreicht ($t = -5,06$, $df = 55,05$ und $p < 0,01$). Die getesteten Patienten leiden demnach im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe unter einer größeren Anzahl psychischer und körperlicher Symptome und empfinden ihre psychische Belastung intensiver.

Ein vergleichbares Ergebnis liefert in diesem Kontext die Perceived Stress Scale (PSS) für die subjektiv wahrgenommene Stressintensität innerhalb des vergangenen Monats. Im Durchschnitt lag der PSS-Score bei 25,50 in der Patienten- und bei 18,25 in der Kontrollgruppe, was mit $t = -3,77$, $df = 62,00$ und $p < 0,01$ ebenfalls einem statistisch signifikant Unterschied zwischen beiden Studiengruppen entspricht. Das Ausmaß einer depressiven Symptomatik, welches mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventar (BDI) untersucht wurde, ist bei den getesteten Patienten mit einem Score von durchschnittlich 10,78 ausgeprägter als bei den Gesunden, welche einen solchen von 5,75 erreichten. Auch dieser Unterschied ist signifikant mit $t = -3,64$, $df = 55,33$ und $p < 0,01$. Bei keinem der in die Studie eingeschlossenen Personen wurden die Kriterien einer manifesten Depression erfüllt, die zu den Ausschlusskriterien dieser Studie zählte.

Die Auswertung der Fragebögen zur Erfassung des individuellen Angst- und Stressempfindens der Patienten und Probanden im Zusammenhang mit dem TSST erbrachte folgende Erkenntnisse:

Tabelle 11: Statistische Analyse der Fragebogen-Scores zum subjektiven Stressempfinden im Rahmen des TSST

		Patienten (N = 32)		Gesunde (N = 32)		t	df	p
		M	SD	M	SD			
STAI-S1	State-Trait-Angstinventar	45,94	12,47	31,81	7,69	-5,45	51,60	< 0,01
STAI-S2	State-Trait-Angstinventar	50,06	12,37	42,28	12,92	-2,46	62,00	0,02
PASA	Herausforderung	4,45	0,94	4,24	0,99	-0,87	62,00	0,39
PASA	Bedrohung	3,72	0,72	3,32	0,69	-2,25	62,00	0,03
PASA	Selbstwahrnehmung	3,38	1,09	4,08	1,19	2,46	62,00	0,02
PASA	Kontrollerwartung	4,54	0,98	4,48	0,80	-0,25	62,00	0,81
PASA	Primärbewertung	4,09	0,71	3,78	0,69	-1,75	62,00	0,09
PASA	Sekundärbewertung	3,96	0,89	4,28	0,74	1,58	62,00	0,12
VAS	Visuelle Analogskala	49,68	14,87	52,90	12,03	0,95	62,00	0,35

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, t – t-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig), PASA – Primary Appraisal Secondary Appraisal

Im State-Trait-Angstinventar zeigten sich sowohl vor dem TSST (STAI-S1), wie im Abschnitt zum Baseline-Vergleich dargestellt, als auch direkt im Anschluss an die Stressinduktion (STAI-S2) signifikante Unterschiede zwischen den beiden

Vergleichsgruppen. Beim STAI-S2 erreichten die Patienten einen mittleren Score von 50,06, die Kontrollprobanden 42,28 ($t = -2,46$, $df = 62,00$, $p = 0,02$). Sowohl vor als auch nach dem TSST äußerten alle Studienteilnehmern demnach in den Fragebögen ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Empfinden von Zustandsangst, die Patienten im Durchschnitt mehr als die Gesunden.

Mittels einer ANOVA mit Messwiederholung wurde ferner untersucht, inwieweit durch die Teilnahme am TSST eine Änderung des aktuellen Angstempfindens bewirkt wurde, es also zu einer signifikanten Änderung des STAI-S-Scores von Messzeitpunkt 1 (STAI-S1) zu 2 (STAI-S2) gekommen war. Hierbei erfolgte aufgrund eines signifikanten Mauchly-Tests auf Sphärizität eine Korrektur mittels des Greenhouse-Geisser-Koeffizienten, um das Risiko eines Fehlers erster Art zu senken. Im Ergebnis konnte ein signifikanter Haupteffekt der Zeit, also signifikante Unterschiede zwischen dem STAI-S1- und dem STAI-S2-Score sowohl bei Patienten mit Panikstörung als auch bei der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden ($F = 34,83$, $df = 1,00$, $p < 0,01$). Dabei zeigte auch der Haupteffekt der Gruppe statistische Signifikanz ($F = 17,58$, $df = 1,00$, $p < 0,01$). Außerdem lag ein signifikanter Interaktionseffekt, also Unterschiede bei den STAI-S-Scores der beiden Studiengruppen zu jedem der beiden Messzeitpunkte vor ($F = 6,58$, $df = 1,00$, $p = 0,01$).

Zusammenfassend ist demnach feststellbar, dass es infolge der Teilnahme am TSST zu einer Erhöhung des State-Angstlevels bei den gesunden Probanden und den getesteten Patienten mit Panikstörung gekommen war.

Das subjektive Stressempfinden wurde in der Vorbereitungsphase des TSST mit dem Primary Appraisal Secondary Appraisal und direkt im Anschluss an die Stressinduktion mittels visueller Analogskala erfasst. Hierbei zeigten sich hinsichtlich der Bewertungsaspekte Erst- und Zweitbewertung beim PASA keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen, wohl aber bei zwei der vier Subgruppen. Wie in Tabelle 11 ersichtlich, schätzten die Patienten den bevorstehenden TSST statistisch signifikant als größere Bedrohung ein als die Kontrollgruppe ($t = -2,25$, $df = 62,00$, $p = 0,03$); die Gesunden hatten ein sichereres Selbstkonzept zur Bewältigung der stressigen Situation ($t = 2,46$, $df = 62,00$, $p = 0,02$). Auf der visuellen Analogskala im Anschluss an den Stresstest gaben beide Studiengruppen im Mittel eine ähnliche Stressbelastung im TSST an.

4.3 Vergleich der Reaktivität des Serumcortisols

Zur Untersuchung der Reaktivität der HPA-Achse unter psychosozialem Stress durch den TSST erfolgten bei jedem Patienten mit Panikstörung und jedem gesunden Kontrollprobanden zehn Blutentnahmen zu festen Messzeitpunkten. In jeder Probe wurde die Konzentration des Stresshormons Cortisol und des Interleukin-10 aus dem Blutserum bestimmt. Die gemessenen Laborwerte wurden vor deren statistischer Analyse logarithmiert, um eine Lognormalverteilung zu erreichen.

Im Abschnitt zum Baseline-Vergleich (siehe Kapitel 4.1) wurden vergleichbare Ausgangsbedingungen für die Konzentrationen des Serumcortisols der Patienten- und Kontrollgruppe vor Beginn des TSST nachgewiesen und ein möglicher Einfluss der Kovariablen Zigarettenrauchen, Zykluswoche und hormonelle Kontrazeption auf die Messwerte ausgeschlossen. Tabelle 12 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Cortisolkonzentrationen im Serum der Studienteilnehmer zu den zehn Messzeitpunkten im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden.

Tabelle 12: Serumcortisol im TSST-Verlauf

Serumprobe		Patienten (N = 32)		Gesunde (N = 32)	
		M (nmol/l)	SD (nmol/l)	M (nmol/l)	SD (nmol/l)
1	t = -15 min	295,03	148,65	275,41	134,91
2	t = -1 min	266,66	144,35	255,59	131,16
3	t = +1 min	285,47	140,94	306,44	136,94
4	t = +10 min	305,97	150,25	355,88	162,78
5	t = +20 min	262,59	127,06	339,72	163,21
6	t = +30 min	227,63	104,17	311,63	160,15
7	t = +45 min	197,69	79,10	275,22	148,09
8	t = +60 min	178,47	68,98	232,16	105,99
9	t = +75 min	163,94	64,41	211,50	97,00
10	t = +105 min	152,59	72,22	186,72	85,33

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung

Der mittlere zeitliche Verlauf der beiden Versuchsgruppen, den Abbildung 9 zeigt, ist gekennzeichnet durch einen geringen Abfall der Cortisolkonzentration in der Ruhephase vor dem TSST, einen deutlichen Anstieg selbiger in der Zeit nach

Stressinduktion mit einem Maximum etwa zehn Minuten nach der Intervention und dem kontinuierlichen Abfall des Serumcortisolspiegels im weiteren zeitlichen Verlauf bis auf Werte deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus. Dabei fällt im direkten Vergleich der beiden Versuchsgruppen auf, dass das Ausmaß des Cortisolpeaks in der Patientengruppe deutlich geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe und die Einzelmesswerte während des Konzentrationsabfalls in der Ruhephase nach dem TSST im Mittel stets geringer als die der gesunden Vergleichsgruppe sind.

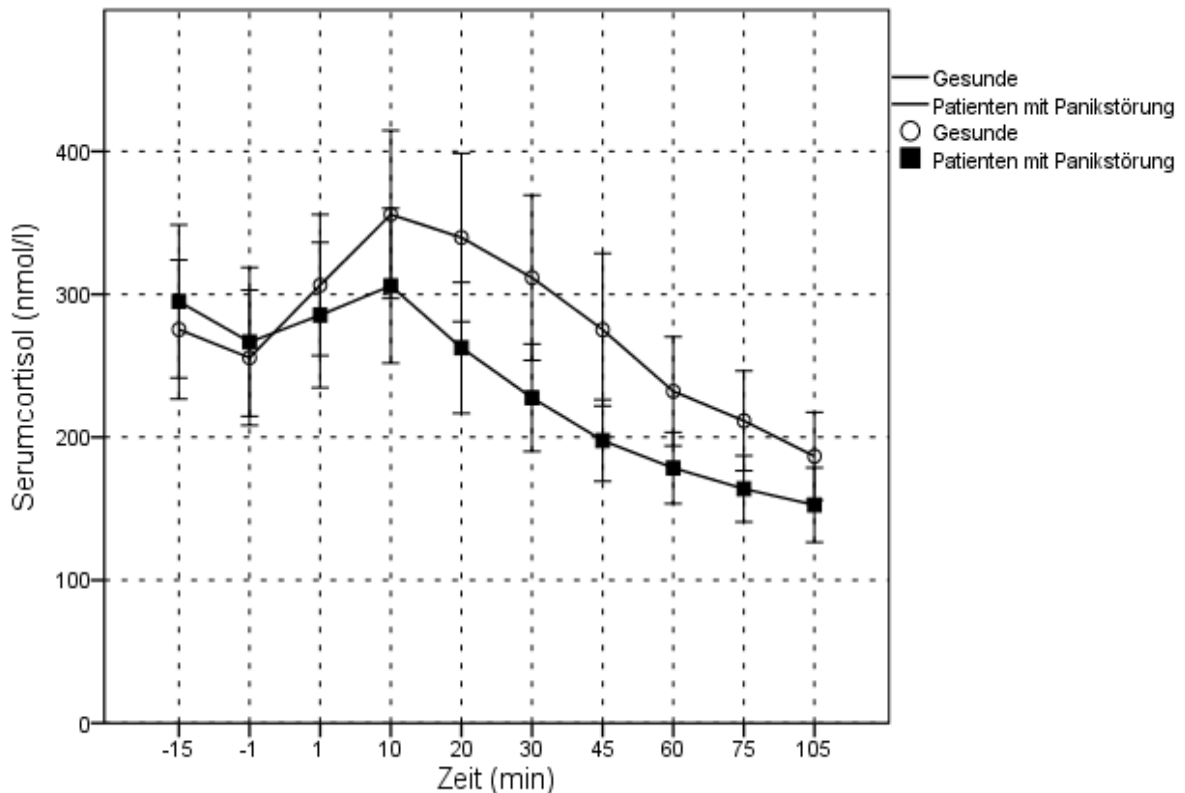


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration des Cortisols der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST, dargestellt über Mittelwerte und Standardabweichungen
Quelle: eigenes Diagramm

Mittels ANOVA mit Messwiederholung konnte unter Verwendung der logarithmierten Serumcortisolwerte ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ($F = 54,86$, $df = 2,75$, $p < 0,01$) mit großer Effektstärke von $\eta^2 = 0,47$ nachgewiesen werden. Der Haupteffekt der Gruppe blieb knapp nicht signifikant. Jedoch konnte ein statistisch signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Gruppe für Cortisol gezeigt werden ($F = 3,91$, $df = 2,75$, $p = 0,01$) (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Serumcortisols mittels ANOVA mit Messwiederholung und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten

	F	df	p	η^2
Haupteffekt der Zeit	54,86	2,75	< 0,01	0,47
Haupteffekt der Gruppe	2,76	1,00	0,10	0,04
Interaktionseffekt	3,91	2,75	0,01	0,06

Anmerkung: F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig), η^2 – Effektstärke

Ergänzend wurde der Einfluss der Baselinewerte der Serumcortisolkonzentration zu den Messzeitpunkten t-15 und t-1 untersucht. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der ANCOVA mit den Baselinewerten als Kovariablen. Hierbei zeigten sich sowohl signifikante Haupteffekte der Zeit ($F = 9,10$, $df = 2,50$, $p < 0,01$) und Gruppe ($F = 6,28$, $df = 1,00$, $p = 0,02$) als auch ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Gruppe ($F = 3,44$, $df = 2,50$, $p = 0,03$).

Tabelle 14: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Serumcortisols mittels ANCOVA mit Messwiederholung mit dem Baseline-Wert als Kovariable und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten

	F	df	p	η^2
Haupteffekt der Zeit	9,10	2,50	< 0,01	0,13
Haupteffekt der Gruppe	6,28	1,00	0,02	0,10
Interaktionseffekt	3,44	2,50	0,03	0,05

Anmerkung: F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig), η^2 – Effektstärke

4.4 Vergleich der Reaktivität des Interleukin-10

Analog zur Vorgehensweise beim Cortisol wurden die Messwerte der Serumkonzentrationen des Interleukin-10 statistisch analysiert und in Tabelle 15 und Abbildung 10 dargestellt. Interleukin-10 wurde für die Analysen in der vorliegenden Studie mittels eines High-sensitive-Verfahrens (hs-IL-10) bestimmt.

Tabelle 15: Interleukin-10 im TSST-Verlauf

Serumprobe		Patienten (N = 32)		Gesunde (N = 30)	
		M (pg/ml)	SD (pg/ml)	M (pg/ml)	SD (pg/ml)
1	t = -15 min	1,66	0,82	0,52	0,43
2	t = -1 min	1,62	0,77	0,48	0,32
3	t = +1 min	1,64	0,98	0,55	0,44
4	t = +10 min	1,53	0,81	0,42	0,24
5	t = +20 min	1,52	0,95	0,43	0,28
6	t = +30 min	1,60	0,94	0,51	0,35
7	t = +45 min	1,65	1,02	0,46	0,41
8	t = +60 min	1,65	0,97	0,58	0,40
9	t = +75 min	1,72	0,88	0,48	0,32
10	t = +105 min	1,48	0,84	0,51	0,34

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung

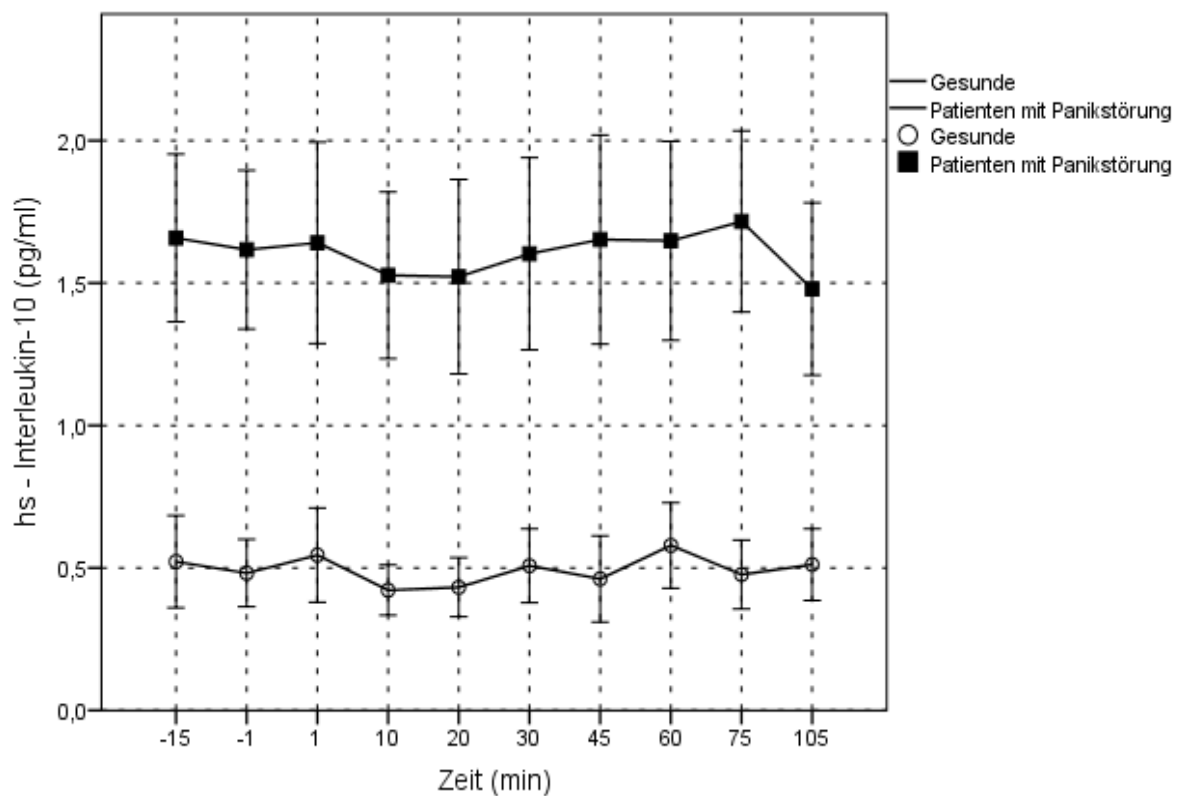


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration des Interleukin-10 der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST, dargestellt über Mittelwerte und Standardabweichungen
Quelle: eigenes Diagramm

Im Vergleich der zeitlichen IL-10-Verläufe der beiden Studiengruppen im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST fielen insgesamt deutlich höhere Serumkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung auf.

Bei der Analyse der Messwerte des hs-Interleukin-10 mittels ANOVA mit Messwiederholung

ist, wie in Tabelle 16 dargestellt, ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe mit $F = 133,51$, $df = 1,00$ und $p < 0,01$ mit großer Effektstärke von $\eta^2 = 0,69$ nachweisbar. Jedoch zeigen sich zunächst kein statistisch signifikanter Haupteffekt der Zeit und auch kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Gruppe.

Tabelle 16: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Interleukin-10 mittels ANOVA mit Messwiederholung und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten

	F	df	p	η^2
Haupteffekt der Zeit	0,96	5,87	0,45	0,02
Haupteffekt der Gruppe	133,51	1,00	< 0,01	0,69
Interaktionseffekt	0,46	5,87	0,84	0,01

Anmerkung: F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig), η^2 – Effektstärke

In Anbetracht der ausgeprägten Baselineunterschiede beim Interleukin-10 zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (siehe Kapitel 4.1) war ein Einfluss dieser auf das Ergebnis der ANOVA denkbar. Aus diesem Grund wurde die statistische Berechnung mit den Baselinekonzentrationen als Kovariable wiederholt. Das Ergebnis der Kovarianzanalyse zeigen die Tabelle 17 und Abbildung 11.

Für die hs-Interleukin-10 zeigte sich mittels ANCOVA mit Messwiederholung und der Baselinekonzentration des Interleukin-10 als Kovariable ein signifikanter Haupteffekt der Zeit mit $F = 3,03$, $df = 5,42$ und $p = 0,01$. Darüber hinaus zeigten sich ein statistisch signifikanter Haupteffekt der Gruppe ($F = 23,32$, $df = 1,00$, $p < 0,01$) sowie eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Zeit mit $F = 3,49$, $df = 5,42$ und $p < 0,01$. Der Verlauf der beiden Gruppen unterschied sich also über die Zeit bezüglich des Interleukin-10. Während die Konzentration des Interleukin-10 in der Patientengruppe im zeitlichen Verlauf nach dem TSST zunächst anstieg und anschließend wieder abfiel, verlief sie in der Kontrollgruppe umgekehrt. Dort fiel sie zunächst ab und stieg im Verlauf wieder an. Bezüglich der Effektstärke ergaben sich mittelgradige Effekte für den Haupteffekt der Zeit von $\eta^2 = 0,05$ und den Interaktionseffekt Gruppe x Zeit von $\eta^2 = 0,06$. Der Haupteffekt der Gruppe zeigt einen großen Effekt von $\eta^2 = 0,29$.

Tabelle 17: Statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs des logarithmierten Interleukin-10 mittels ANCOVA mit Messwiederholung mit dem Baseline-Wert als Kovariable und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten

	F	df	p	η^2
Haupteffekt der Zeit	3,03	5,42	0,01	0,05
Haupteffekt der Gruppe	23,32	1,00	< 0,01	0,29
Interaktionseffekt	3,49	5,42	< 0,01	0,06

Anmerkung: F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig), η^2 – Effektstärke

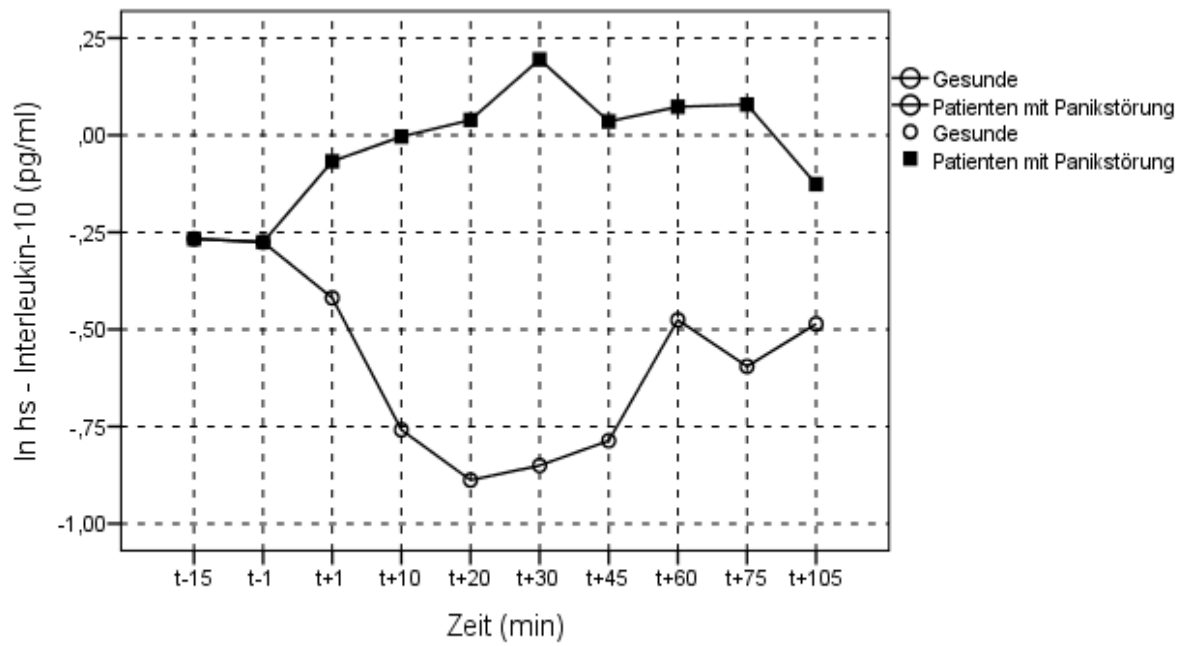


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der logarithmierten Serumkonzentration des Interleukin-10 der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST, dargestellt über Mittelwerte mit den Baselinewerten als Kovariable
 Quelle: eigenes Diagramm

4.5 Reaktivität der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Die kontinuierliche Aufzeichnung und Analyse der der Herzfrequenz und Parameter der Herzfrequenzvariabilität aller Studienteilnehmer erfolgte mittels der Sportuhr Polar™ S810 (Polar, Finnland) mit dazugehörigem Brustgurt T31 und der Auswertungssoftware Polar™ Precision Performance. Aufgrund wiederholt auftretender technischer Unzuverlässigkeiten mussten bei der Datenanalyse gehäuft fehlende Messwerte festgestellt werden. Um statistische Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurden ausschließlich für die Auswertung der Herzfrequenzen und Herzfrequenzvariabilitäten nur vollständige Datensätze berücksichtigt, sodass hier mit einer Probandenzahl von N = 31 gerechnet und zunächst eine separate Stichprobenbeschreibung erstellt wurde.

4.5.1 Beschreibung der Stichprobe zur Auswertung der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Vollständige Datensätze für die Herzfrequenzanalysen ergaben sich für insgesamt 16 Patienten, darunter zehn Frauen und sechs Männer, und für 15 Kontrollprobanden, acht Frauen und sieben Männer. Nur diese 31 Personen wurden in die folgenden Betrachtungen zur Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität einbezogen.

Tabelle 18: Stichprobenbeschreibung zur Auswertung der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

	Patienten (N = 16)		Gesunde (N = 15)		t / χ^2	df	p
	M	SD	M	SD			
Alter	33,25	10,20	32,80	10,91	-0,12	29,00	0,91
Body Mass Index (kg/m ²)	23,63	2,35	22,28	2,05	-1,70	29,00	0,10
Raucher, N	6		5		0,06	1,00	0,81
Zigaretten pro Tag	10,17	6,08	1,31	0,96	-3,19	9,00	0,01
Zykluswoche	2,44	1,13	2,67	0,52	0,45	13,00	0,66
Kontrazeptiva, N	5		3		0,28	1,00	0,60
Gläser Alkohol pro Woche	0,47	0,62	1,40	1,50	2,23	18,37	0,04
Schlafdauer pro Nacht (h)	6,53	1,40	7,57	0,96	2,39	29,00	0,02
Sport pro Woche (min)	54,38	113,96	132,00	122,54	1,83	29,00	0,08

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung, t – t-Wert, χ^2 = χ^2 -Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme im Durchschnitt 33,25 Jahre alt, die Gesunden 32,8 Jahre. Während die Patienten einen mittleren Body Mass Index von 23,63 kg/m² hatten, war dieser bei der Kontrollgruppe im Schnitt 22,28 kg/m². Unter den Versuchspersonen befanden sich elf Raucher: sechs in der Patientengruppe, die durchschnittlich 10,17 Zigaretten pro Tag rauchten, und fünf in der Kontrollgruppe mit 1,31 Zigaretten. In beiden Gruppen waren die Frauen im Mittel in der zweiten bis dritten Zykluswoche. Fünf Patientinnen und drei gesunde Probandinnen verhüteten hormonell. Im Durchschnitt 0,47 Gläser alkoholische Getränke konsumierten die Patienten pro Woche, die gesunden Studienteilnehmer 1,4 Gläser. In der Patientengruppe betrug die mittlere Schlafdauer in der Nacht vor dem Testtag 6,53 Stunden, bei den Kontrollprobanden 7,57 Stunden. Für das regelmäßige Sporttreiben nahmen sich die Patienten durchschnittlich 54,38 Minuten, die Gesunden 132 Minuten pro Woche Zeit.

Obwohl in Bezug auf die Anzahl der Raucher keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe feststellbar waren, unterschieden sich die beiden Kohorten statistisch signifikant in der Anzahl der durchschnittlich pro Tag gerauchten Zigaretten. So gab es einen deutlichen Mehrkonsum auf Seiten der Patienten ($t = -3,19$, $df = 9,00$, $p = 0,01$). Ferner tranken die gesunden Kontrollprobanden im Durchschnitt mehr Einheiten Alkohol pro Woche als die Patienten ($t = 2,23$, $df = 18,37$, $p = 0,04$) und schliefen in der Nacht vor der Stresstestung länger ($t = 2,39$, $df = 29,00$, $p = 0,02$). Bezüglich des Alters, des Body Mass Index, der Zykluswoche, der Einnahme von Kontrazeptiva bei weiblichen Studienteilnehmern und hinsichtlich des Sportverhaltens unterschieden sich die Patienten hier nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

4.5.2 Erfassung des Herzfrequenzverlaufes und der Herzfrequenzvariabilität

Vor den statistischen Berechnungen wurden die Messwerte der Herzfrequenzvariabilität dekadisch logarithmiert, um eine Lognormalverteilung zu erreichen.

Die Analyse der aufgezeichneten Daten zum Verlauf der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität im Zeitraum vor, während und nach der Stressinduktion

mittels TSST ist in den Tabellen 19 und 20 zusammengestellt und erbrachte folgende Erkenntnisse:

Tabelle 19: Beschreibung der erhobenen Daten zur Herzfrequenzvariabilität

Parameter	Zeit	Patienten (N = 16)		Gesunde (N = 15)	
		M	SD	M	SD
Herzfrequenz (pro Minute)	Atmen	79,38	11,56	72,79	7,16
	vor TSST	89,44	17,09	78,93	16,52
	Rede	108,06	16,22	97,00	17,80
	nach TSST	109,31	22,61	86,71	10,62
log LF/HF-Ratio	Ruhe 1	2,38	0,49	2,42	0,32
	Atmen	2,69	0,39	2,77	0,24
	Rede	2,53	0,31	2,55	0,25
	Rechnen	2,54	0,29	2,62	0,19
	Erholung	2,48	0,31	2,41	0,23
	Ruhe 2	2,29	0,40	2,32	0,27
log RMSSD	Ruhe 1	1,59	0,27	1,66	0,18
	Atmen	1,63	0,28	1,73	0,18
	Rede	1,43	0,27	1,48	0,13
	Rechnen	1,38	0,25	1,47	0,17
	Erholung	1,56	0,19	1,67	0,12
	Ruhe 2	1,67	0,26	1,68	0,17
log SDNN	Ruhe 1	1,82	0,18	1,84	0,15
	Atmen	1,89	0,20	1,96	0,15
	Rede	1,81	0,23	1,90	0,10
	Rechnen	1,78	0,16	1,79	0,16
	Erholung	1,94	0,15	1,99	0,11
	Ruhe 2	1,86	0,21	1,87	0,16
log pNN50	Ruhe 1	0,82	0,52	0,89	0,55
	Atmen	0,96	0,39	1,11	0,28
	Rede	0,51	0,55	0,67	0,32
	Rechnen	0,33	0,57	0,57	0,44
	Erholung	0,86	0,35	1,03	0,28
	Ruhe 2	0,94	0,53	1,02	0,41

Anmerkung: N – Anzahl, M – Mittelwert, SD – Standardabweichung
(Fortsetzung auf nächster Seite)

Parameter: log LF/HF-Ratio – dekadisch logarithmierter Quotient aus niedrigen und hohen Frequenzanteilen, log RMSSD – dekadisch logarithmierte Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen benachbarter RR-Intervalle, log SDNN – dekadisch logarithmierte Standardabweichung aller RR-Intervalle, log pNN50 – dekadisch logarithmierter prozentualen Anteil der Intervalle, die sich um mindestens 50 Millisekunden vom vorausgehenden Intervall unterscheiden

Zeiten: vor TSST/nach TSST – direkt vor und nach Stressinduktion, Ruhe 1 – Ruhephase vor TSST, Atmen – Atemübung (Taktatmung), Rede – freier Vortrag vor dem Gremium, Rechnen – Kopfrechnen vor dem Gremium, Erholung – Erholungsphase im Anschluss an den TSST, Ruhe 2 – Ruhephase einige Minuten vor der letzten Blutentnahme

Tabelle 20: Statistische Analyse der erhobenen Daten zur Herzfrequenzvariabilität mittels ANOVA mit Messwiederholung und Korrektur durch Greenhouse-Geisser-Koeffizienten

Parameter	Haupteffekt der Zeit			Haupteffekt der Gruppe			Interaktionseffekt		
	F	df	p	F	df	p	F	df	p
Herzfrequenz	24,48	2,35	< 0,01	10,80	1,00	< 0,01	1,95	2,35	0,07
log LF/HF-Ratio	10,51	4,16	< 0,01	0,17	1,00	0,69	0,38	4,16	0,83
log RMSSD	21,03	4,02	< 0,01	1,36	1,00	0,25	0,62	4,02	0,65
log SDNN	9,03	4,11	< 0,01	0,71	1,00	0,41	0,65	4,11	0,63
log pNN50	13,12	3,02	< 0,01	1,53	1,00	0,23	0,24	3,02	0,87

Anmerkung: F – F-Wert, df – Freiheitsgrade, p – Signifikanz (zweiseitig)
Parameter wie in Tabelle 19

Bereits beim Baseline-Vergleich (siehe Kapitel 4.1) fiel eine statistisch signifikant höhere Ruheherzfrequenz bei der Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf ($t = -2,86$, $df = 44,90$, $p = 0,01$), wobei die geprüften Werte der Herzfrequenzvariabilität, RMSSD, SDNN und pNN50, keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Für jeden der fünf Parameter erfolgte nun eine ANOVA mit Messwiederholung, um den Verlauf der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität im Zeitverlauf einzuschätzen. Hierbei erfolgte bei allen fünf Maßzahlen aufgrund signifikanter Mauchly-Tests auf Sphärizität eine Korrektur mittels des Greenhouse-Geisser-Koeffizienten, um das Risiko eines Fehlers erster Art zu senken.

Bei Betrachtung des Herzfrequenzverlaufes während der Testung konnten sowohl ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ($F = 24,48$, $df = 2,35$, $p < 0,01$), als auch Haupteffekt der Gruppe ($F = 10,80$, $df = 1,00$, $p < 0,01$) festgestellt werden. Dem Trier Social Stress Test kann demnach ein Effekt auf den zeitlichen Verlauf der Herzfrequenz im Rahmen der Testung zugesprochen werden, und zwar in unterschiedlichem Ausmaß bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollprobanden. Die Herzfrequenz stieg im Mittel sowohl bei Patienten als auch

Kontrollen während des TSST an, wobei die Patienten höhere Werte erreichten. Bei den Gesunden, nicht jedoch bei der Patientengruppe fiel die Herzfrequenz in der Entspannungsphase nach dem Stesstest wieder langsam. Ein Interaktionseffekt konnte nicht nachgewiesen werden.

Für die vier betrachteten Werte der Herzfrequenzvariabilität konnte jeweils ein signifikanter Haupteffekt der Zeit für die dekadisch logarithmierte LF/HF-Ratio ($F = 10,51$, $df = 4,16$, $p < 0,01$), die dekadisch logarithmierte RMSSD ($F = 21,03$, $df = 4,02$, $p < 0,01$), die dekadisch logarithmierte SDNN ($F = 9,03$, $df = 4,11$, $p < 0,01$) und den dekadisch logarithmierten pNN50 ($F = 13,12$, $df = 3,02$, $p < 0,01$) gezeigt werden, wobei der Gruppen- und Interaktionseffekt für jeden Parameter nicht signifikant blieb. In Zusammenschau der zeitlichen Verläufe dieser Parameter war Folgendes zu beobachten: Bei der dekadisch logarithmierten LF/HF-Ratio zeigten beide Studiengruppen einen ähnlichen zeitlichen Verlauf mit einem Anstieg der Werte zur Atemübung, einem näherungsweise plateauartigen Verlauf mit im Vergleich dazu etwas niedrigeren Beträgen während des TSST und schließlich dem Abfall unter die Ausgangswerte zum Ende der Studienteilnahme. Dabei waren die Messwerte der Patienten meist etwas geringer als die der Kontrollprobanden. Auch die dekadisch logarithmierten Werte der RMSSD und die des pNN50 änderten sich sowohl bei den Patienten mit Panikstörung als auch bei Gesunden zeitlich vergleichbar mit jeweils näherungsweise nur halb so großen Messwerte während der Stressinduktion und etwa gleichbleibend hohen Werten in den stressfreien Phasen vor und nach dem TSST. Auch bei diesen beiden Parametern zeigte die Patientengruppe im Durchschnitt kontinuierlich kleinere Werte als die gesunde Vergleichsgruppe. Die dekadisch logarithmierte SDNN stellte sich mit einem zweigipfeligen zeitlichen Verlauf dar. Sie stieg bei beiden Gruppen während des bewussten Atmens vor dem TSST an, fiel im Verlauf der Stressinduktion ab und erreichte während des Kopfrechnens ihren Minimalwert. Direkt nach der Testung stieg der Durchschnittswert erneut an, um schließlich gegen Ende der Studie fast auf den Ausgangswert zu sinken. Wie in allen betrachteten Parametern der Herzfrequenzvariabilität lagen auch hier die Messwerte der Patienten vom Betrag her unter denen der Kontrollpersonen. Aufgrund der beschriebenen Veränderungen der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität der Patienten und Probanden vor, während und nach dem TSST kann die Stressinduktion bei allen eingeschlossenen Personen als erfolgreich eingeschätzt werden.

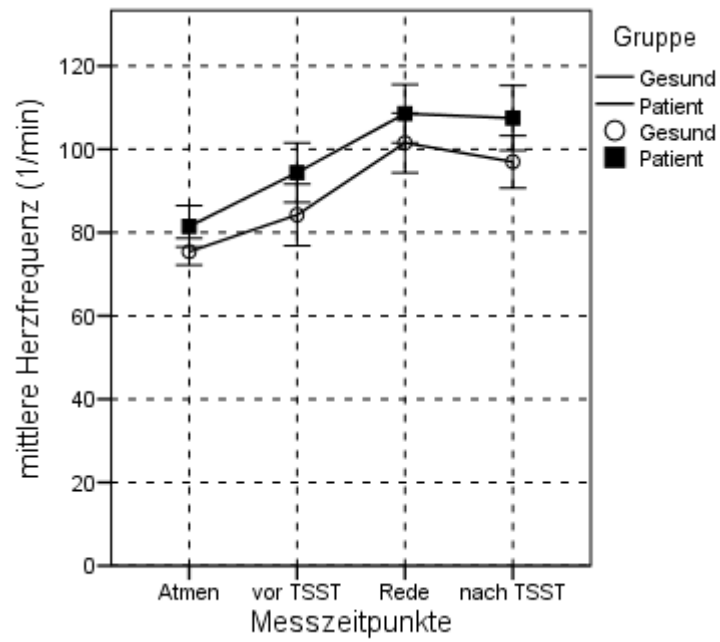


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der mittleren Herzfrequenzen der Patientengruppe und gesunden Kontrollgruppe im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST, dargestellt über Mittelwerte und Standardabweichungen
 Quelle: eigenes Diagramm

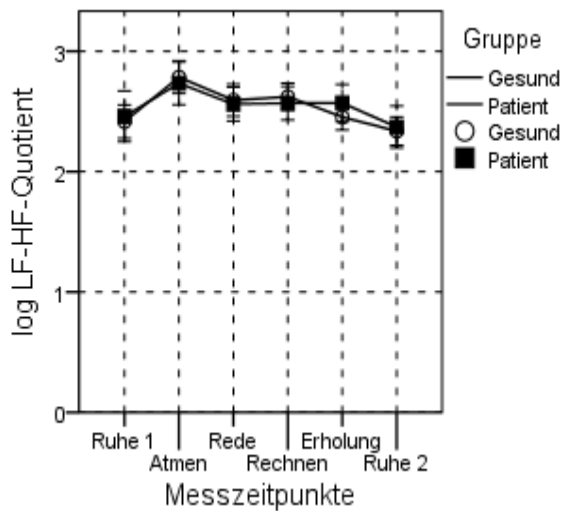


Abb. 13a: LF/HF-Quotient

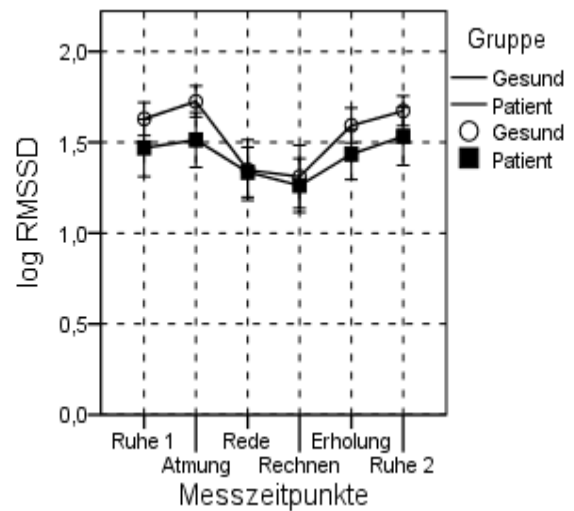


Abb. 13b: RMSSD

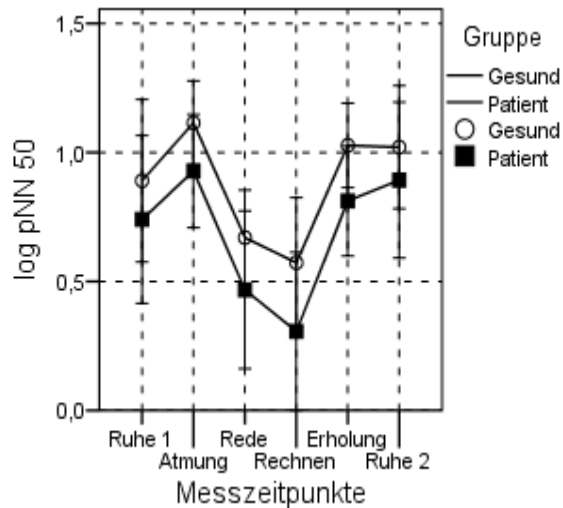


Abb. 13c: SDNN

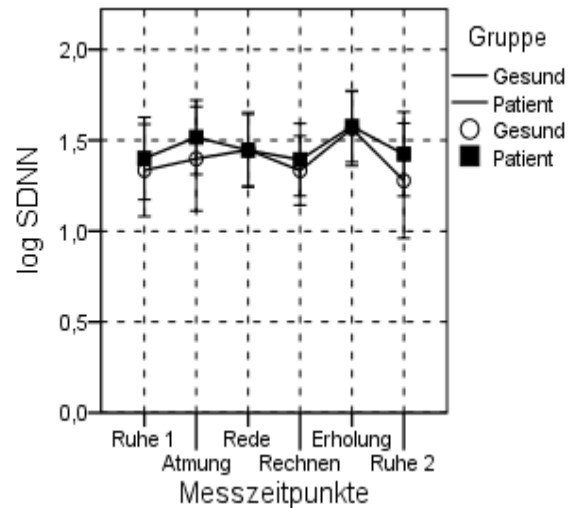


Abb. 13d: pNN 50

Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der mittleren Parameter der Herzfrequenzvariabilität der Patientengruppe und gesunden Kontrollgruppe im Rahmen der Stressinduktion mittels TSST, dargestellt über Mittelwerte und Standardabweichungen
Quelle: eigene Diagramme

Anmerkungen: LF/HF-Quotient – dekadisch logarithmierter Quotient aus niedrigen und hohen Frequenzanteilen, RMSSD – dekadisch logarithmierte Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen benachbarter RR-Intervalle, SDNN – dekadisch logarithmierte Standardabweichung aller RR-Intervalle, pNN50 – dekadisch logarithmierter prozentualen Anteil der Intervalle, die sich um mindestens 50 Millisekunden vom vorausgehenden Intervall unterscheiden

5 Diskussion

Die Studie zur vorliegenden Dissertation beschäftigte sich mit Besonderheiten der Stressreaktion von Menschen mit der Diagnose Panikstörung im Rahmen des Trier Social Stress Test (TSST) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Sie untersuchte anhand von Blutproben die Veränderungen der Serumkonzentrationen des Stresshormons Cortisol und des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 im zeitlichen Verlauf vor, während und im Anschluss an dieses hochstandardisierte Verfahren zur Stressinduktion. Parallel erfolgten die Erfassung von aktuellen psychischen Symptomen und des subjektiven Stresserlebens der Probanden im Rahmen des TSST anhand von Fragebögen sowie eine kontinuierliche Ableitung der Herzfrequenz, aus der anschließend wichtige Parameter der Herzfrequenzvariabilität bestimmt wurden.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach umfassender statistischer Auswertung aller Daten konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

Getestet wurden eine Stichprobe von 32 Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und eine bezüglich Alter und Geschlechterverteilung gematchte und daher annähernd identische Kontrollstichprobe von 32 gesunden Probanden. Mittels valider Fragebögen wurden alle Teilnehmer über psychische Symptome befragt. Erwartungsgemäß erreichten die Patienten signifikant höhere Punktwerte in der Panik- und Agoraphobieskala, die im Durchschnitt einem mittleren Schweregrad der Panikstörung entsprachen. Keiner der Kontrollprobanden erreichte ein Ergebnis, das eine Panikstörung vermuten ließ. Auch in Bezug auf kognitiv-emotionale, körperliche und behaviorale Aspekte der Agoraphobie, die subjektive psychische Belastung innerhalb einer Woche vor der Teilnahme am TSST und depressive Krankheitszeichen unterschieden sich die beiden Versuchsgruppen mit signifikant ausgeprägterer Symptomatik und Beeinträchtigung in der Patientengruppe. Keiner der eingeschlossenen Probanden erfüllte jedoch die Kriterien einer manifesten Depression.

Alle Studienteilnehmer wurden gebeten, ihr aktuelles subjektives Stresserleben direkt vor und kurz nach der Stressbelastung im TSST anhand weiterer Fragebögen zu

evaluieren. Im Vorfeld schätzten die Patienten die bevorstehende Intervention mehrheitlich als stärker bedrohlich ein als die gesunden Probanden. Letztere äußerten im Nachgang ein sichereres Selbstkonzept zur Bewältigung der stressigen Situation, gaben jedoch eine ähnlich starke Stressbelastung während des TSST wie die Patienten an. Beide Gruppen beschrieben einen Anstieg des situationsbedingten Angstempfindens infolge der Stressinduktion. Sowohl im Vorfeld der Intervention als auch danach zeigten dabei die Patienten mit Panikstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Punktwerte für die situative Zustandsangst.

Ausgehend von nicht signifikant unterschiedlichen Baselinewerten für das Stresshormon Cortisol in der Patienten- und Kontrollgruppe zeigten beide Studiengruppen einen Anstieg der Cortisolkonzentration infolge der Teilnahme am TSST als Zeichen einer erfolgreichen Stressinduktion mit Erreichen des Maximums etwa zehn Minuten nach dessen Ende. Anschließend fielen die Messwerte innerhalb des Beobachtungszeitraumes bis 105 Minuten nach Ende der Stressinduktion langsam und kontinuierlich bis deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus ab. Es fiel auf, dass das durchschnittliche Ausmaß der stressassoziierten Cortisolantwort in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung deutlich geringer als in der Kontrollgruppe war. Für den Cortisolverlauf konnten ein signifikanter Haupteffekt der Zeit mit großer Effektstärke und Interaktionseffekt Zeit x Gruppe nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung eines möglichen Einflusses der Baselinewerte der Serumcortisolkonzentration zu den Messzeitpunkten t-15 und t-1 ergab sich zusätzlich auch ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe.

Für das antiinflammatorische Interleukin-10 zeigten sich unter Baseline-Bedingungen in der Patientengruppe signifikant höhere Messwerte als bei den gesunden Kontrollprobanden. Infolge der Stressinduktion mittels des TSST konnten auch mit High-sensitive-Messverfahren nur geringe Schwankungen der Serumkonzentration für Interleukin-10 im zeitlichen Verlauf festgestellt werden.

Auffällig war, dass in der Patientengruppe während des gesamten Messzeitraums im Durchschnitt stets höhere Serumkonzentrationen des Interleukin-10 im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen wurden. Es bestätigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe. Statistisch nicht signifikant blieben jedoch zunächst der Haupteffekt der Zeit und der Interaktionseffekt Zeit x Gruppe. Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen unter Baselinebedingungen wurde die Berechnung unter Berücksichtigung der Interleukin-10-Konzentrationen zu den Messzeitpunkten

t-15 und t-1 als Kovariablen mittels ANCOVA wiederholt. Unter dieser Bedingung konnte nach erfolgter Stressinduktion ausgehend von den basalen Messwerten bei den Patienten mit Panikstörung ein Anstieg der Interleukin-10-Konzentrationen über etwa 30 Minuten mit anschließendem langsamem Abfall beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigten die Kontrollprobanden nach dem TSST einen Abfall der Interleukin-10-Konzentrationen über etwa 20 Minuten mit anschließendem langsamem Anstieg. Statistisch fanden sich hierbei ein nun auch signifikanter Haupteffekt der Zeit und Interaktionseffekt Zeit x Gruppe mit mittlerer Effektstärke. Neben der Analyse der Fragebögen und Blutproben erfolgte bei allen Probanden auch eine kontinuierliche Messung der Herzfrequenz im Rahmen der Testung. Aus technischen Gründen lagen hierbei nicht für alle Probanden vollständige Datensätze vor, sodass für die Analyse des Herzfrequenzverlaufes und die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität von einem reduzierten Stichprobenumfang von N = 31 ausgegangen wurde. Die Teilnehmer der Patientengruppe fielen durch eine signifikant höhere mittlere Ruheherzfrequenz unter basalen Bedingungen auf. Die statistische Prüfung der Ergebnisse hinsichtlich eines möglichen Effektes von Kovariablen auf die Herzfrequenz zeigte jedoch eine nicht sicher auszuschließende Beeinflussung der Gruppensignifikanz durch die Zyklusphase weiblicher Probanden und eine Einnahme oraler hormoneller Kontrazeptiva. Das Rauchen von Zigaretten hingegen war diesbezüglich unproblematisch. Im mittleren zeitlichen Verlauf fand sich bei allen Probanden ein statistisch signifikanter Anstieg der Herzfrequenz während der Stressinduktion als Zeichen einer erfolgreichen stressbedingten Sympathicusaktivierung. Bei den gesunden Kontrollprobanden, nicht jedoch den Patienten mit Panikstörung, fiel die Herzfrequenz im Durchschnitt in der Ruhephase nach Stressinduktion bis kurz vor Ende des gesamten Beobachtungszeitraumes wieder ab. Die durchschnittlichen Herzfrequenzmesswerte der Patientengruppe lagen für jeden Messzeitpunkt stets über denen der Kontrollgruppe. Es konnten signifikante Haupteffekte der Zeit und Gruppe, nicht jedoch Interaktionseffekte Zeit x Gruppe nachgewiesen werden.

Für die aus dem Herzfrequenzverlauf abgeleiteten Parameter der Herzfrequenzvariabilität LF/HF-Ratio, RMSSD, pNN50 und SDNN wurden signifikante Haupteffekte der Zeit, nicht jedoch Gruppen- oder Interaktionseffekte Zeit x Gruppe bestimmt. Die LF/HF-Ratio stieg zur Atemübung in beiden Versuchsgruppen an, blieb während des TSST näherungsweise gleich und fiel zum

Ende der Studienteilnahme bis unter das Ausgangsniveau ab. Die Werte der RMSSD und des pNN50 verliefen in beiden Gruppen vergleichbar mit jeweils geringeren Messwerten während der Stressinduktion und etwas höheren Werten in den stressfreien Phasen vor und nach dem TSST. Die SDNN stellte sich zweigipfelig dar. Sie stieg bei beiden Gruppen während des bewussten Atmens vor dem TSST an, fiel im Verlauf der Stressinduktion ab und erreichte während des Kopfrechnens ihren Minimalwert. Direkt nach der Testung stieg der Durchschnittswert erneut an, um schließlich gegen Ende der Studie fast auf den Ausgangswert zu sinken. In allen vier betrachteten Parametern der Herzfrequenzvariabilität waren die Messwerte der Patienten niedriger als die der Kontrollpersonen.

5.2 Methodische Diskussion

Die Erzeugung akuten psychosozialen Stresses erscheint geeignet, um den Effekt mentaler Belastung auf die Stresshormon- und Immunreaktion zu erforschen. Insbesondere trifft dies zu, da auch Gesunde unter Stresseinfluss ähnliche belastende Symptome entwickeln wie die Patienten im Rahmen einer Panikattacke, nämlich beispielsweise Tachykardie mit Palpitationen, Zittern oder vermehrtes Schwitzen (Bandelow et al. 2000b; Wittmann et al., 2011).

Welche Anforderungen sollte ein geeignetes Testverfahren zur akuten psychosozialen Stressinduktion erfüllen? Dickerson & Kemeny (2004) führten zu diesem Thema eine Metaanalyse über 208 Studien zu Verfahren der akuten psychologischen Stressinduktion durch. Diese hatte das Ziel, generelle Charakteristika eines solchen Stresstests und deren Einfluss auf die Effektstärke zu beschreiben. Dabei wurde die Konzentration des Stresshormons Cortisol im Blut oder Speichel als Messgröße betrachtet. Das Ausmaß des Cortisolanstiegs zum Maximum und die Zeit bis zum Wiedererreichen des Ausgangsniveaus wurde zur Berechnung der Effektstärke des Testverfahrens genutzt. Zweck der Forschungsarbeit war die Ermittlung der methodischen Anforderungen zur Erzielung einer möglichst hohen Effektstärke, also die Beschreibung von Bedingungen einer für die Stressforschung optimalen Stressinduktion. Die Autoren untersuchten dabei sowohl allgemeine methodische Aspekte als auch konkrete Eigenschaften des Stresstests. Bezüglich des optimalen Messzeitpunktes bestätigte sich die Feststellung früherer Studien, dass die tageszeitlichen Schwankungen des Basiscortisols nachmittags am geringsten und die Effektgrößen der Cortisolantwort auf Stressinduktion besonders ausgeprägt sind. Daher werden die aussagekräftigsten Messwerte bei Testungen am Nachmittag erzielt (Krieger et al., 1971; Cohen, 1988; Dickerson & Kemeny, 2004; Debono et al., 2009). Ferner beschrieben Dickerson & Kemeny (2004) Charakteristika von Testverfahren, die mit einer hohen Effektstärke assoziiert waren. Dazu zählten die Kombination von freier Rede und einer Denkaufgabe als Gegenstand der Stressinduktion. Dabei wurden ausgeprägtere Anstiege der Cortisolspiegel als mit vielen anderen Verfahren erreicht. Gleiches galt für die soziale Beurteilung der Testperson, die beispielsweise durch permanente Videoaufzeichnung, durch anwesende bewertende Personen oder die

Äußerung negativer sozialer Vergleiche durch einen Beisitzer erfolgen konnte. Die Kombination aus mehreren Aspekten der sozialen Beurteilung stellte sich als effektiver dar als ein einziger. Auch die Neuartigkeit und Unkontrollierbarkeit des Verlaufes der Testung begünstigen eine höhere Effektstärke. Diese erreichte man mit anspruchsvollen, schwierigen Aufgaben, übertrieben strengem Feedback sowie sonstiger Belästigung oder Störeinflüssen wie Lärm. Insbesondere die Kombination aus Unkontrollierbarkeit und sozialer Bewertung führte zu höheren Cortisolantworten als jede der Eigenschaften für sich. Während durch soziale Evaluation oder Unkontrollierbarkeit bei einem Testverfahren jeweils etwa dreifach höhere Effektstärken ermittelt wurden als ohne diese Charakteristika, erzielten Studiendesigns mit einer Kombination aus beiden Eigenschaften noch ausgeprägtere Cortisolanstiege und verzögerte Erholungsphasen (Dickerson & Kemeny, 2004). Der Trier Social Stress Test ist ein Verfahren zur Stressinduktion, bei dem der Proband zwei Aufgaben bewältigen soll: eine freie Rede zu seiner Persönlichkeit und eine Denkaufgabe in Form von Kopfrechnen mit hohem Schwierigkeitsgrad. Im Vorfeld stellt sich ein Gremium vor, das die Präsentation des Probanden einschätzen soll. Diesem werden die dafür nötige Beurteilungskompetenz zugesprochen, was eine gewisse Autorität erzeugt. Während der gesamten Testung erfolgt zusätzlich eine Videoaufzeichnung zur vermeintlichen Evaluation. Das Testverfahren ist hoch standardisiert, sodass der Studienteilnehmer zu keiner Zeit die Möglichkeit hat, den Ablauf aktiv zu kontrollieren. Beim Kopfrechnen unterbricht das Gremium den Probanden bei Fehlern, gibt dabei kritisches Feedback und versucht, den Teilnehmer in seiner Konzentration zu stören, um so die ohnehin schwierige Aufgabe noch anspruchsvoller zu gestalten (Kirschbaum et al., 1993a). Der TSST erfüllt damit alle von Dickerson & Kemeny (2004) beschriebenen Kriterien, die eine ausgeprägte Cortisolantwort begünstigen. Mit der Durchführung der Testungen am Nachmittag herrschen demnach optimale Voraussetzungen für hohe Effektstärken bei der Detektion der Stressantwort.

Das Gelingen einer qualitativ hochwertigen Forschungsarbeit setzt vor allem aber auch eine sorgfältige Planung des Studiendesigns mit kritischer Auswahl geeigneter Methoden voraus. Die Rahmenbedingungen des aktuellen Projekts, insbesondere auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, orientieren sich an den Erfahrungen früherer erfolgreicher Forschungsprojekte und Empfehlungen in der

aktuellen Literatur.

Das Studiendesign legt den exakten Ablauf jeder einzelnen Testung minutiös fest. Durch diesen hohen Grad an Standardisierung soll eine identische Behandlung aller Teilnehmer gesichert werden.

Sowohl die Gruppe der Patienten mit Panikstörung als auch die Kontrollgruppe sind vergleichbar hinsichtlich Alter und Geschlechtsverteilung. Jedem Patienten ist ein Kontrollproband gleichen Geschlechts mit einem maximalen Altersunterschied von zwei Jahren zum Zeitpunkt der Testung zugeordnet. Unter den Teilnehmern befanden sich etwa doppelt so viele Frauen wie Männer, was ungefähr dem tatsächlichen Geschlechterverhältnis der Menschen mit Panikstörung in Deutschland entspricht. Der von Wirtz und Kollegen (2008) beschriebene Einfluss des Body Mass Index wurde vermieden, indem nur Probanden mit einem BMI ≤ 27 kg/m² eingeschlossen wurden.

Als selbstverständlich wurde der Nachweis der Diagnose Panikstörung (F41.0) oder Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01 nach ICD-10) in der Patientengruppe und deren Ausschluss in der Kontrollgruppe vorausgesetzt. Um einen möglichen Einfluss systemischer chronischer oder anderer psychischer Erkrankungen auszuschließen, durften Menschen mit diesen Diagnosen genauso wie akut internistisch erkrankte Menschen nicht an der Studie teilnehmen. Eine exakte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien wird im Kapitel 3.1 aufgeführt. Exemplarisch sei an dieser Stelle eine häufig mit Panikstörungen assoziierte komorbide Depression genannt (Schiepers et al., 2005; Simon et al., 2008). Schwangere und Stillende wurden aufgrund deren komplexen hormonellen Besonderheiten nicht für die Studie zugelassen. Ausgeschlossen wurden ferner Personen nach Einnahme von Medikamenten, die die HPA-Achse oder Zytokinspiegel beeinflussen. Für bestimmte Psychopharmaka konnte beispielsweise eine Inhibition proinflammatorischer Zytokine und einen Anstieg anti-inflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden (Kenis & Maes, 2002).

Nicht ausgeschlossen wurden Frauen aufgrund ihrer Zyklusphase oder der Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie Probanden wegen ihrer Rauchgewohnheiten. Diese Einflussfaktoren wurden jedoch einzeln hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf das Studienergebnis statistisch untersucht.

5.3 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur

Der Trier Social Stress Test ist eine in der Stressforschung seit mehreren Jahren bewährte Methode zur Erzeugung psychosozialen Stresses (Dickerson & Kemeny, 2004; Kudielka et al., 2007). Bei den Probanden lässt sich dieser mittels zahlreicher Parameter objektivieren. Durch seine aktivierende Wirkung auf die HPA-Achse verursacht der TSST eine vermehrte Ausschüttung von CRH aus dem Hypothalamus. Infolgedessen wird die Adenohypophyse zur Synthese von ACTH angeregt, welches die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde und dessen Inkretion in die Blutbahn stimulieren. Der präzise physiologische Mechanismus wird im Kapitel 2.2.2.2 beschrieben. Des Weiteren vermittelt der Sympathicus die Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark in die Blutbahn, welche unter anderem eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bewirken. Auch wurde nach Teilnahme am TSST der Anstieg der Serumkonzentrationen von Immunmarkern, zum Beispiel pro- und antiinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6, Interleukin-10 und TNF α , oder der Hormone Testosteron, Prolaktin und des Wachstumshormons beobachtet. Je nach Dauer des Stresseinflusses kann es zu einer Veränderung der Blutzusammensetzung, insbesondere des Hämatokrits oder einzelner Gerinnungsfaktoren kommen (Kirschbaum et al., 1993a; Kirschbaum et al., 1999; Jezova et al., 2004; Kudielka et al., 2007; Foley & Kirschbaum, 2010).

Im Rahmen der Fragebogenanalyse bestätigte sich das subjektive Stressempfinden infolge der Teilnahme am TSST sowohl in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung als auch der gesunden Kontrollprobanden. Die ANOVA mit Messwiederholung für das STAI-S vor und nach der Stressinduktion ergaben statistisch signifikante Haupteffekte der Zeit und Gruppe sowie einen signifikanten Interaktionseffekt. Demnach ist von einer Zunahme des State-Angstempfindens durch den TSST auszugehen. Dieses ist in der Gruppe der Patienten stärker ausgeprägt als in der Kontrollstichprobe. Auch bewerteten die Patienten die Bedrohung, welche vom TSST ausging, als stärker und ihr persönliches Selbstkonzept zur Bewältigung der Situation als geringer ausgeprägt als die gesunden Probanden. Die subjektive Angst und das Stresserleben stellte sich zusammenfassend in der Patientenstichprobe deutlicher dar. Ein stärkeres Angstempfinden in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung

entspricht auch dem Ergebnis der subjektiven Einschätzung in den Fragebögen und den Beobachtungen verschiedener Forschungsteams (Hoehn et al., 1997; Garcia-Leal et al., 2005; Petrowski et al., 2013).

Wohl am besten untersucht ist die stressassoziierte Dynamik des Cortisols. Bei 70-80 % der gesunden Testpersonen steigt dessen Konzentration sowohl im Speichel als auch im Serum binnen weniger Minuten nach Beginn der Stimulation auf das Zwei- bis Dreifache der Ruhekonzentration an, erreicht analog zur vorliegenden Studie etwa zehn bis 30 Minuten nach Wegfall des Stressors seine Maximalkonzentration und fällt im Anschluss innerhalb von 60 bis 90 Minuten allmählich auf das Ruheniveau ab (de Kloet et al., 2005; Kudielka et al., 2007; Foley & Kirschbaum, 2010).

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Baselinekonzentrationen der Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden, was im Konsens zu den meisten aktuelleren Publikationen steht (Holsboer et al., 1987; Leyton et al., 1996; Gurguis et al., 1997; Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2013). Mittels ANOVA mit Messwiederholung konnte für die Serumcortisolwerte ein signifikanter Haupteffekt der Zeit mit großer Effektstärke nachgewiesen werden. Der TSST bewirkte in der aktuellen Studie demnach eine Auslenkung der Cortisolkonzentration im Zeitverlauf, konkret einen Anstieg infolge der Stressinduktion und einen anschließenden langsamen Abfall in der Ruhephase bis unter das Baselineniveau in beiden Vergleichsgruppen. Dabei waren die Ausgangswerte des Cortisols bereits höher als die Minimalwerte, welche gegen Ende des Untersuchungszeitraums gemessen wurden. Diese Beobachtung könnte mit einer Erwartungsangst im Vorfeld des TSST erklärt werden, denn die Studienteilnehmer wurden einheitlich informiert, dass eine mentale Belastung bevorsteht, erfuhren aber zunächst keine Details (Kirschbaum et al., 1992b; Hellhammer & Schubert, 2012). Daher erscheint es im Nachhinein nicht verwunderlich, dass die durchschnittlichen Cortisolmesswerte infolge des TSST um weniger als das Doppelte des Ausgangsniveaus anstiegen. Die Maximalwerte wurden den Voruntersuchungen entsprechend etwa zehn Minuten nach Ende des TSST gemessen und in der Ruhephase fielen die Messwerte allmählich ab. Dabei fällt auf, dass die minimalen mittleren Cortisolkonzentrationen am Messzeitpunkt 105 Minuten nach Ende des Stresseinflusses bei beiden Studiengruppen im Durchschnitt

jeweils etwa halb so große Beträge aufweisen wie das mittlere Maximum der jeweiligen Gruppe. Man könnte daraus ableiten, dass der stressbedingte Cortisolanstieg auch in dieser Studie tatsächlich etwa doppelt so hoch wie das Ruheniveau liegt und die Baselinewerte durch die beschriebene Erwartungsangst beeinflusst wurden.

Im Rahmen der ANOVA mit Messwiederholung zeigte sich ein knapp nicht signifikanter Haupteffekt der Gruppe, unter Berücksichtigung der Baselinewerte als Kovariabler wurde dieser mittels ANCOVA mit Messwiederholung statistisch signifikant. Auch aufgrund des in beiden Fällen signifikanten Interaktionseffektes Zeit x Gruppe lässt sich daraus schließen, dass sich die Cortisolverläufe der Patienten- und Kontrollgruppe im Zusammenhang mit der Stressinduktion durch den TSST voneinander unterscheiden. Im direkten Vergleich der Cortisolverläufe beider Stichproben fällt auf, dass die Kurve der Patienten mit Panikstörung insgesamt flacher verläuft als die der Kontrollgruppe. Die Patientenstichprobe zeigte also eine verminderte Cortisolantwort auf psychosozialen Stress. Die damit verbundene Hyporeaktivität der HPA-Achse unter Einfluss von Stress im Rahmen des TSST konnte für Menschen mit Panikstörung in zahlreichen aktuellen Studien nachgewiesen werden (Petrowski et al., 2010b; Petrowski et al., 2012a; Petrowski et al., 2013; Wichmann et al., 2017a; Wichmann et al., 2017b). Diese Beobachtung steht daher im Einklang mit der aktuellen Literatur.

Wintermann und Kollegen (2016) diskutierten als mögliche Erklärung für dieses Phänomen eine Art Verschleißeffekt der Stressachse. Infolge häufiger stressbedingter Cortisolantworten käme es zur Verminderung der Dichte an Corticosteroidrezeptoren, sodass adaptiv weniger Cortisolwirkung erzielt und eine Zunahme der Sensitivität des negativen Feedbacks bewirkt würde. In der Folge würde die Cortisolantwort im Stressfall vermindert (Bandelow et al., 2000a; Fries et al., 2005; Wintermann et al., 2016).

Im Rahmen von Immunreaktionen auf Mikroorganismen, infolge psychosozialen Stresses oder anderer adäquater Reize werden von aktivierten Immunzellen verschiedene Zytokine ausgeschüttet (Besedovsky & del Rey, 2000). Besonders die Zytokine der Interleukin-1-Familie, aber auch die Interleukine 2, 6, 11 und 12, TNF α und IFN γ zeigen eine aktivierende Wirkung auf alle Ebenen der HPA-Achse. Infolgedessen kommt es zur vermehrten Synthese von CRH, ACTH und

Glucocorticoiden (Besedovsky et al., 1986; Berkenbosch et al., 1987; Sapolsky et al., 1987; Uehara et al., 1987; Holsboer et al., 1988; Naitoh et al., 1988; Sharp et al., 1989; Besedovsky et al., 1991; Turnbull & Rivier, 1995; Besedovsky & del Rey, 1996; Miller et al., 1999; Turnbull & Rivier, 1999; Allen et al., 2014). Glucocorticoide wie das Cortisol hemmen wiederum die Produktion der meisten Zytokine sowie inaktiver Lymphozyten. Gleichzeitig fördern sie die Proliferation bereits aktivierter spezifischer T-Lymphozyten und die spezifische Antikörperproduktion durch Plasmazellen (Bateman et al., 1989; Munck & Guyre, 1991; Wick et al., 1993). Damit unterstützen sie einerseits die spezifische Immunantwort gegen deren Auslöser, verhindern aber andererseits eine ungezielte und überschießende Immunreaktion (Besedovsky et al., 1986; Besedovsky & del Rey, 2000; del Rey & Besedovsky, 2000).

Ein weiterer Kontrollmechanismus erfolgt über das Interleukin-10. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass Glucocorticoide die Interleukin-10-Produktion stimulieren (Tabardel et al., 1996; van der Poll et al., 1996a,b; O'Garra & Barrat, 2003). Interleukin-10 selbst fördert zwar die Ausschüttung von CRH und ACTH, hemmt jedoch die Synthese der Glucocorticoide (Hughes Jr & Chin, 1994; Stefano et al., 1998; Smith et al., 1999; Koldzig-Zivanovic et al., 2006). Dadurch wird die Aktivität der HPA-Achse im Sinne eines sich selbst begrenzenden Prozesses gehemmt (Roque et al., 2003).

Aus diesen Ausführungen lässt sich ableiten, dass sich Zytokine und die HPA-Achse wechselseitig in einer Art Regelkreis beeinflussen. Die präzisen physiologischen Mechanismen dieses Regelkreises werden in Kapitel 2.2.3 beschrieben. Daher ist anzunehmen, dass aufgrund der veränderten Cortisolantwort bei Panikstörung auch eine abweichende Zytokinausschüttung im Rahmen einer Stressreaktion erfolgt. Ein ähnlicher Mechanismus mit verminderter Cortisolreaktion, erhöhten proinflammatorischen Zytokinen und konsekutiver Low-grade Inflammation wird für die Posttraumatische Belastungsstörung diskutiert, die nicht selten gleichzeitig mit einer Panikstörung vorliegt (von Känel et al., 2007; Rohleder et al., 2010; Rohleder, 2012; Rohleder, 2014).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen statistisch signifikant höhere Baselinewerte für Interleukin-10 in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung im Vergleich zur den gesunden Probanden. Unter Baselinebedingungen konnten Hoge und Kollegen (2009) eine statistisch signifikante Erhöhung der

Serumkonzentrationen zahlreicher pro- und antiinflammatorischer Zytokine bei 87 % der von ihnen getesteten Patienten mit Panikstörung und nur 25 % einer gesunden Kontrollstichprobe nachweisen. Unter anderem war auch das Interleukin-10 von der Erhöhung betroffen (Hoge et al., 2009). Andere Forschungsgruppen fanden jedoch keinen Zusammenhang von Interleukin-10 und Panikstörung bei der Untersuchung von Menschen mit manifester Panikstörung und solcher in Remission (Koido et al., 2010; Belem da Silva et al., 2017).

Ausgehend von den beschriebenen höheren Baselinewerten in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung fallen bei diesen in der aktuellen Arbeit während des gesamten Beobachtungszeitraums höhere Serumkonzentrationen des Interleukin-10 im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Dieser Unterschied im Interleukin-10-Verlauf beider Stichproben konnte statistisch durch einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe mit großer Effektstärke in der ANOVA mit Messwiederholung untermauert werden. Im Zusammenhang mit diesem statistischen Test blieben jedoch der Haupteffekt der Zeit und der Interaktionseffekt Zeit x Gruppe nicht signifikant. Aufgrund der statistisch signifikanten Baselineunterschiede für das Interleukin-10 zwischen beiden Studiengruppen ist ein Einfluss dieser auf das Ergebnis der ANOVA denkbar. Aus diesem Grund wurde die statistische Berechnung mit den Baselinekonzentrationen des Interleukin-10 zu den Messzeitpunkten t-1 und t-15 als Kovariable wiederholt. Im Ergebnis dieser ANCOVA mit Messwiederholung zeigten sich neben dem statistisch signifikanten Haupteffekt der Gruppe nun auch signifikanter Haupteffekt der Zeit sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit. In der vorliegenden Forschungsarbeit bewirkte die Teilnahme am TSST demnach eine Auslenkung der Serumkonzentration des Interleukin-10 im Zeitverlauf, und zwar in beiden Stichproben in unterschiedlicher Weise: In der Patientengruppe zeigte sich ein Anstieg der Konzentration des Interleukin-10 über etwa 30 Minuten mit anschließendem langsamem Abfall und in der Kontrollgruppe ein Abfall der Interleukin-10-Konzentrationen über etwa 20 Minuten mit anschließendem langsamem Wiederanstieg.

Trotz umfassender Literaturrecherche konnte keine geeignete Publikation gefunden werden, die zuvor den zeitlichen Verlauf des Interleukin-10 infolge der Stressinduktion mittels TSST untersucht hat. Die vorliegende Studie liefert diesbezüglich erste Ergebnisse.

Jedoch existieren Vorarbeiten zu anderen Zytokinen bei Panikstörung. Allgemein

konnte gezeigt werden, dass induzierter Stress eine vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine bewirkt (Deinzer et al., 2004; Edwards et al., 2006; Mastrolonardo et al., 2007; Brydon et al., 2008; Weik et al., 2008; Wirtz et al., 2008). Zahlreiche dieser Untersuchungsergebnisse, welche in Kapitel 2.3.2 zusammengefasst werden, sind jedoch teilweise nicht einheitlich (Quagliato & Nardi, 2018). Mögliche Gründe dafür liegen unter anderem in der Verwendung unterschiedlicher Studiendesigns mit verschiedenen Stressparadigmen und laborchemischen Verfahren für die Konzentrationsbestimmung der Zytokine, aber auch in beeinflussenden Faktoren wie Komorbidität, Medikamenteneinnahme oder Nikotinkonsum. Selbst zirkadiane Schwankungen in der Zytokinausschüttung werden diskutiert (Vgontzas et al., 2005).

Die zuvor diskutierte abgeschwächte Reaktivität der HPA-Achse mit verminderter Cortisolantwort auf Stressinduktion hat unter anderem den Effekt, dass es zu einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Zytokine kommt (Rohleder et al., 2004; Rohleder et al., 2010). In der aktuellen Literatur wurde demgegenüber eine erniedrigte Produktion antiinflammatorischer Zytokine infolge einer Stressinduktion diskutiert (Jezova et al., 2010; Petrowski et al., 2010; Petrowski et al., 2012a; Petrowski et al., 2012b). Tatsächlich wies die aktuelle Studie in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung aber einen Anstieg der Serumkonzentration antiinflammatorischer Zytokine am Beispiel des Interleukin-10 nicht nur unter basalen Bedingungen, sondern auch unter Stresseinfluss nach. Dieser könnte einen kompensatorischen Prozess infolge einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine bei diesem Patientenkontext darstellen (Opal & DePalo, 2000).

Im Rahmen der Stressinduktion erfolgten eine kontinuierliche Messung der Herzfrequenz und die Ableitung wichtiger Parameter der Herzfrequenzvariabilität bei allen Studienteilnehmern. Diese Daten erlauben Rückschlüsse auf die autonome Funktion des Herzens, die durch das Zusammenspiel von Sympathicus und Parasympathicus moduliert wird (Löllgen, 1999; Petrowski et al., 2010a, Chalmers et al., 2014). Im Rahmen der vorliegenden Studie dienen die Messwerte der Objektivierung der autonom modulierten Stressantwort.

Das Ergebnis der aktuellen Arbeit beschreibt eine statistisch signifikant höhere Ruheherzfrequenz bei den Menschen mit Panikstörung im Vergleich zur

Kontrollgruppe. Nach Stressinduktion mittels des TSST zeigten die gesunden Kontrollprobanden einen mittleren stressassoziierten Herzfrequenzanstieg von etwa 24, die Patienten mit Panikstörung sogar von rund 29 Herzschlägen pro Minute. Mittels ANOVA mit Messwiederholung konnten dabei signifikante Haupteffekte der Zeit und der Gruppe nachgewiesen werden, jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt. Infolge der Teilnahme am TSST kam es demnach zu einem Anstieg der Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf infolge der stressbedingten Sympathicusaktivierung. Dabei unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen. Kudielka und Kollegen (2007) beschrieben eine Zunahme der Herzfrequenz von zirka 15 bis 25 Schlägen pro Minute infolge der Teilnahme am TSST. Demnach ist die Stressinduktion in der vorliegenden Arbeit bei allen eingeschlossenen Probanden beider Stichproben als erfolgreich anzusehen. Die Patienten zeigten dabei im Mittel eine etwas stärkere Reaktion, was der Beobachtung einer vorangegangenen Forschungsarbeit entgegensteht. Petrowski und Kollegen (2017) sahen zwar auch einen zeitlich begrenzten, qualitativen Herzfrequenzanstieg in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung sowie in der Kontrollgruppe, der Anstieg war jedoch bei den gesunden Probanden ausgeprägter.

In der vorliegenden Arbeit stieg die Herzfrequenz der Patienten ausgehend von höheren mittleren Ruhewerten im Verlauf auf höhere Maximalwerte und zeigte im Beobachtungszeitraum nach dem TSST zunächst keine abfallende Tendenz im Gegensatz zu den Gesunden. Diese Beobachtung lässt ein stärkeres Stressempfinden bei den Patienten mit Panikstörung vermuten.

Die aktuelle Forschungsarbeit zeigte Veränderungen der wichtigsten Parameter der Herzfrequenzvariabilität SDNN, RMSSD, pNN50 und LF/HF-Ratio im zeitlichen Zusammenhang mit dem TSST und konnte für alle vier Parameter einen statistisch signifikanten Haupteffekt der Zeit nachweisen. Jedoch blieben für jeden der Parameter der Haupteffekt der Gruppe und der Interaktionseffekt Zeit x Gruppe nicht signifikant. Es konnten also keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität aufgedeckt werden. Wesentliche Unterschiede bezüglich der Parasympathicusaktivität bei Patienten mit Panikstörung scheinen daher im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung unwahrscheinlich. Diese Beobachtung steht im Einklang mit mehreren bisherigen Publikationen (Asmundson & Stein, 1994; Stein & Asmundson, 1994; Petrowski et al., 2017). Zahlreiche andere Studien diskutierten eine Verminderung der Parameter

der Herzfrequenzvariabilität bei Panikstörung (Middleton et al. 1994; Klein et al. 1995; Friedman, 2007; Chalmers et al., 2014).

5.4 Klinische Implikation

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen aus dem Jahr 2014 sind Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie eine Psychotherapie, vor allem eine kognitive Verhaltenstherapie, und eine Psychopharmakotherapie mit Medikamenten aus der Gruppe der Antidepressiva anzubieten. Diese Empfehlung wird durch den höchsten Evidenzgrad gestützt (Bandelow et al., 2014).

Ein wichtiger Aspekt wird jedoch in der Leitlinie noch nicht ausreichend berücksichtigt. Es existieren Zusammenhänge zwischen Angststörungen, wie der Panikstörung, und mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen (van der Kooy et al., 2007; Glaus et al., 2013; Tully et al., 2013; Furtado & Katzman, 2015). Eine Panikstörung erhöht unter anderem signifikant das Risiko für eine koronare Herzkrankheit, das Auftreten eines akuten Myokardinfarkts, vor allem bei Manifestation vor dem 50. Lebensjahr, und erhöht die Mortalität der Patienten (Albert et al., 2005; Fleet et al., 2005; Gomez-Camirero et al., 2005; Smoller et al., 2007; Chen et al., 2009; Chen et al., 2010; Janszky et al., 2010). Gemäß einer Studie aus Taiwan zeigen Menschen mit Panikstörung ein 1,75-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt (Walters et al., 2008).

Unter anderem sind Panikattacken mit einer zeitlich begrenzten Erhöhung des Blutdrucks vergesellschaftet, gehäufte Panikattacken bei Panikstörung mit einer arteriellen Hypertonie (White & Baker, 1986; Weissman et al., 1990; Davies et al., 1999). Diese stellt einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor dar (Kannel, 1990; Assmann et al., 1997; Keil et al., 1998). So führt beispielsweise eine Hyperventilation im Rahmen von Panikattacken aufgrund des begleitenden vasopressorischen Effektes zu einer Blutdruckerhöhung um durchschnittlich 9/8 mmHg (Kaplan, 1997). Die arterielle Hypertonie im Rahmen der Panikstörung spricht üblicherweise schlechter auf antihypertensive Medikation an als ohne Panikstörung (Davies et al., 2003).

In neueren Publikationen wird ein geringgradiger chronischer Entzündungsprozess als mögliche Mitursache für die Assoziation der Panikstörung und anderer Angststörungen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen diskutiert (Salim et al., 2012; Furtado & Katzman, 2015). Einer verbreiteten Theorie nach komme es bei Patienten mit einer Panikstörung infolge der stressassoziierten

Hyporeaktivität der HPA-Achse in Belastungssituationen zu einem relativen Hypocortisolismus. In der Folge würden bestimmte proinflammatorische Zytokine vermindert durch das Cortisol supprimiert, sodass deren Serumspiegel ansteigen und es zu einer chronischen, systemischen Immun- und Entzündungsreaktion komme (Padgett & Glaser, 2003; Rohleder et al., 2004; Rohleder et al., 2010; Petrowski et al., 2012b).

Ein großer Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen und Komplikationen ist auf Arteriosklerose zurückzuführen (Hansson, 2005). Bei der Entstehung arteriosklerotischer Plaques spielen komplexe inflammatorische Prozesse eine Rolle: Infolge verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Nikotinabusus kommt es zu einer zunehmenden endothelialen Dysfunktion. Unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine lagert sich LDL-Cholesterin in das vorgeschädigte Endothel ein und wird durch endotheliale Enzyme und reaktive Sauerstoffspezies oxidiert. Zytokingesteuert wandern Leukozyten, vor allem Makrophagen, und glatte Muskelzellen ein. Leukozyten phagozytieren Lipidbausteine und bilden Schaumzellen. Durch die weitere Einlagerung von Lipiden und Fibrosierungsprozesse durch Bildung extrazellulärer Matrix entstehen die typischen arteriosklerotischen Plaques. Diese können zu Stenosen und konsekutiven Durchblutungsstörungen führen, was sich klinisch beispielsweise durch eine koronare Herzkrankheit äußert. Rupturiert eine solche Plaque, entsteht ein Thrombus, der einen akuten Gefäßverschluss verursacht und so zum Beispiel zu einem Myokardinfarkt oder Apoplex führen kann (Libby, 2002; Libby et al., 2009; Libby, 2012; Hansson, 2017; Geovanini & Libby, 2018).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass proinflammatorische Zytokine wie die der Interleukin-1-Familie, Interleukin-6 oder TNF α endotheliale Dysfunktion und Koronarsklerose stimulieren und erhöhte Serumspiegel im Zusammenhang mit dem akuten Koronarsyndrom zeigen können (Biasucci et al., 1999; Ridker et al., 2000a; Ridker et al., 2000b; Yudkin et al., 2000).

In verschiedenen aktuellen Forschungsprojekten finden sich vielfältige Hinweise auf einen chronischen Entzündungsprozess bei Menschen mit Panikstörung. Auch ließen sich bei diesen Patienten wiederholt erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine nachweisen. Insofern erscheint ein möglicher Kausalzusammenhang zu den inflammatorischen Mechanismen der Arteriosklerose und ihren

Folgeerkrankungen naheliegend, was das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Panikstörung erklären würde (von Känel et al., 2007). Diese Annahme ist jedoch zunächst noch spekulativ und muss in einer zukünftigen Längsschnittstudie überprüft werden.

Seit einigen Jahren wird die Panikstörung häufig auch als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen (Fleet & Breitman, 1998; Härter et al., 2003; Shibeshi et al., 2007; Janszky et al., 2010; Roest et al., 2010; Vogelzangs et al., 2010).

Allein aufgrund der erheblichen direkten und indirekten Krankheitskosten verursacht die Panikstörung eine erhebliche wirtschaftliche Belastung der Krankenversicherungen (Andlin-Sobocki & Wittchen, 2005). So fallen beispielsweise in den USA bis zu 23,5 Millionen US-Dollar pro 1 Million Einwohner jährlich an Kosten an (Smit et al., 2006). Wegen des bei Panikstörung erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Komorbiditäten sollte es ein Ziel des Gesundheitssystems sein, gerade bei jungen Betroffenen umfangreiche Präventionsmaßnahmen zu etablieren und Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren. In diesem Zusammenhang sollte überprüft werden, inwiefern zweckmäßige und wirtschaftliche Präventionsmaßnahmen in Bezug auf wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen und Diabetes mellitus in die Leitlinie zur Therapie von Angststörungen aufzunehmen sind (Kannel, 1990; Assmann et al., 1997; Keil et al., 1998).

5.5 Stärken und Limitationen des Forschungsprojekts

Eine große Stärke der vorliegenden Forschungsarbeit liegt im verwendeten Verfahren zur Stressinduktion. Der Trier Social Stress Test erfüllt alle Charakteristika von Testverfahren, die mit hohen Effektstärken in der stressbedingten Cortisolantwort assoziiert sind (Dickerson & Kemeny, 2004). Nicht ohne Grund stellt der Trier Social Stress Test daher ein hochstandardisiertes und zuverlässiges Verfahren zur Aktivierung der HPA-Achse durch Induktion psychosozialen Stress bei gesunden Probanden und klinischen Populationen dar, das seit mehreren Jahren zu einer Art Goldstandard für die klinische Stressforschung geworden ist (Dickerson & Kemeny, 2004; Kudielka et al., 2007). Alle Probandentestungen erfolgten am Nachmittag. Zu dieser Tageszeit sind die zirkadianen Schwankungen des Stresshormons Cortisol am geringsten und die Effektstärke der Cortisolantwort auf Stressinduktion besonders ausgeprägt, sodass unter diesen Bedingungen die aussagekräftigsten Messwerte für Cortisol erzielt werden (Krieger et al., 1971; Cohen, 1988; Dickerson & Kemeny, 2004; Debono et al., 2009).

Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Probanden orientieren sich an den Erfahrungen früherer erfolgreicher Forschungsprojekte und Empfehlungen in der aktuellen Literatur und wurden konsequent eingehalten. Patienten mit Panikstörung und Kontrollprobanden wurden nach Geschlecht und Alter gematcht, sodass der Altersunterschied zum Zeitpunkt der Testung maximal zwei Jahre betrug. Darum wurden die Datensätze zu zwei gut vergleichbaren Stichproben erhoben, die wichtigsten Einflussfaktoren kontrolliert und Confounder bestmöglich vermieden. Aus praktischen Gründen nicht ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer wegen ihrer Rauchgewohnheiten sowie bei Frauen aufgrund der Phase ihres Menstruationszyklus und der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Diese drei Merkmale wurden jeweils hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf die Studienergebnisse untersucht.

Trotz größter Sorgfalt bei der Suche und Auswahl geeigneter Patienten und dazu passender Kontrollpersonen konnten deren Aussagen jedoch nicht immer zweifelsfrei überprüft werden. Auch erscheint die alleinige Diagnose einer Panikstörung (F41.0) oder Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01) artifiziell, da statistisch bei etwa der Hälfte der Patienten mit diesen Diagnosen psychosomatische oder psychiatrische Komorbiditäten vorhanden sind, die bei sehr geringer Ausprägung nicht immer sicher

im diagnostischen Gespräch aufgedeckt werden. Zu den häufigsten komorbiden Störungen zählen die Major Depression, andere Angststörungen oder Persönlichkeitsstörungen (Wittchen et al., 1998; Brown et al., 2001; In-Albon & Margraf, 2011).

Der Stichprobenumfang von 32 Patienten und 32 Kontrollprobanden liefert unter Berücksichtigung des geplanten Studiendesigns mit mittlerer Effektstärke eine mäßige Power von etwa $1-\beta = 80\%$ (Bortz & Döring, 2003). Zur Erzielung einer höheren Power mit geringerer Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art wäre ein größerer Stichprobenumfang nötig gewesen.

Im Studiendesign und bei der Auswertung fanden der Schweregrad der Panikstörung und die bisherige Erkrankungsdauer keine Berücksichtigung, obwohl diese Faktoren potentiellen Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

5.6 Ansätze für weiterführende Forschung

Das aktuelle Forschungsprojekt liefert erstmals Ergebnisse zum zeitlichen Verlauf des Interleukin-10 infolge der Stressinduktion mittels TSST bei Patienten mit Panikstörung. Die Daten sollten in künftigen Studien an größeren Stichproben überprüft werden, um die statistische Power der Ergebnisse zu erhöhen und die Fehlerwahrscheinlichkeit zu senken. In diesem Zusammenhang ist eine Erweiterung des Studiendesigns um die Überprüfung eines Einflusses der Erkrankungsdauer, des Schweregrads der Panikstörung oder ähnlicher Parameter denkbar. Auch eine Erforschung der langfristigen Dynamik der stressbedingten Reaktion des Interleukin-10 in verschiedenen Krankheitsstadien, wie auch bei Patienten in Remission wäre interessant. Hierbei sollten umfassende Längsschnittstudien geplant werden. Ein direkter Vergleich von Patienten mit reiner und komorbider Panikstörung sowie unterschiedlicher Angststörungen sind in diesem Zusammenhang möglich, um Hinweise auf Gemeinsamkeiten in der Pathogenese aufzuzeigen.

Die erhöhte basale Interleukin-10-Konzentration im Serum von Patienten mit Panikstörung könnte im Rahmen von Screeninguntersuchungen zur Früherkennung der Prädisposition oder bereits eingetretener Manifestation einer Panikstörung sowie für die Verlaufsbeurteilung genutzt werden. Es ist jedoch bekannt, dass auch andere Erkrankungen mit erhöhten IL-10-Spiegeln einhergehen. Dazu zählen beispielsweise Multiple Sklerose, die Alzheimer-Demenz, bestimmte Hirntumoren, AIDS oder Traumata (Vitkovic et al., 2001). Demnach ist Interleukin-10 nicht spezifisch für die Panikstörung und kann nicht als alleiniger Parameter genutzt werden. Denkbar ist allerdings die Verwendung im Rahmen eines Scores zur Abschätzung des Risikos der Entstehung einer Panikstörung, in den mehrere Kriterien und Laborparameter einfließen. Auch der zeitliche Verlauf des Serumcortisols infolge standardisierter Stressinduktion könnte als weiterer unspezifischer Parameter in einen solchen Score eingehen. Mehrere Studien äußerten die Hypothese, dass die bei der Panikstörung beobachtete veränderte stressbedingte Cortisolantwort einen Einfluss auf die Pathogenese dieser Erkrankung haben könnte beziehungsweise als Risikofaktor anzusehen sei (Schreiber et al., 1996; Wintermann et al., 2006). Hierzu sind jedoch weiterführende Studien erforderlich.

Die Forschungsprojekte über Zytokine bei Patienten mit Panikstörung lieferten in den vergangenen Jahren teilweise widersprüchliche Ergebnisse (Quagliato & Nardi, 2018). Aus diesem Grund forderten Hou und Baldwin (2012) neue methodische Ansätze zur Messung dieser Biomarker. Die vorliegende Studie verwendete zur präzisen Bestimmung der Interleukin-10-Konzentrationen im Probandenblut Testkits für High-Sensitive-ELISA der Firma IBL International GmbH. Damit sind nach Herstellerangaben hochpräzise Messungen der IL-10-Konzentration innerhalb des Messbereiches von 0,16 bis 12,70 pg/ml möglich (IBL International, 2015). Aufgrund dieser Genauigkeit wird das Verfahren inzwischen bei hochrangigen Journals als Goldstandard gefordert (Petrowski, 2018). Im Rahmen der Laboranalysen führten jedoch zwei Testkits von verschiedenen Herstellern zu erheblichen Abweichungen der Messwerte (Petrowski, 2018). Daher sollten die beiden High-Sensitive-ELISA-Testkits und deren Analyseverfahren miteinander verglichen werden, um ein verlässliches und standardisiertes Analyseverfahren für die künftige Zytokinforschung zu etablieren.

6 Zusammenfassung

Eine Panikstörung beeinträchtigt die Patienten in ihrem Alltag durch wiederkehrende und unerwartete Panikattacken ohne objektive Gefahr. Langfristig geht sie mit einem erhöhten Risiko für zum Beispiel kardiovaskuläre oder autoimmune Erkrankungen einher und verursacht eine erhebliche wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems. Ein präziser pathophysiologischer Mechanismus konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden. Es wird von einer Hyporeaktivität der HPA-Achse in Zusammenhang mit einem geringgradigen, chronischen Entzündungsprozess ausgegangen.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der stressinduzierten Reaktivität des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 sowie des Stresshormons Cortisol, der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität und des subjektiven Stressempfindens bei Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie. Damit sollten Hinweise auf einen möglichen Pathomechanismus der Panikstörung aufgedeckt und darauf aufbauend Wege für neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen bereitet werden.

Zur Umsetzung des Projekts wurden 32 Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und 32 gesunde Kontrollprobanden dem Trier Social Stress Test (TSST) zur standardisierten Induktion moderaten psychosozialen Stresses unterzogen. Zu definierten Zeitpunkten erfolgten jeweils zehn Blutentnahmen aus einem liegenden Venenverweilkatheter. Aus den Blutproben wurden die Reaktionsprofile der Serumkonzentrationen des Stresshormons Cortisol und des High-sensitive-Interleukin-10 im zeitlichen Verlauf des TSST gemessen. Parallel erfolgte eine kontinuierliche Ableitung der Herzfrequenz zur anschließenden Bestimmung wichtiger Parameter der Herzfrequenzvariabilität. Außerdem wurden die Studienteilnehmer gebeten, ein Fragebogenset zum subjektiven Stresserleben im Rahmen der Teilnahme am TSST sowie zu aktuellen psychischen Symptomen auszufüllen.

Die vorliegende Forschungsarbeit untersuchte erstmals den zeitlichen Verlauf des Interleukin-10 infolge der Stressinduktion mittels des TSST bei Patienten mit Panikstörung. Hierbei zeigten diese bereits statistisch signifikant höhere Baselinewerte als in der Kontrollgruppe. Im Zeitverlauf konnte unter Berücksichtigung der Baselinewerte als Kovariabler bei den Patienten mit Panikstörung ein Anstieg der

Interleukin-10-Konzentrationen über etwa 30 Minuten mit anschließendem langsamen Abfall, bei den Kontrollprobanden ein spiegelbildlicher Verlauf mit Abfall der Interleukin-10-Konzentrationen über etwa 20 Minuten und anschließendem langsamen Anstieg nachgewiesen werden. Hierfür wurden die Haupteffekte der Zeit und Gruppe sowie der Interaktionseffekt statistisch signifikant.

Die Teilnahme am TSST führte sowohl in der Patienten- als auch der Kontrollgruppe zu einer subjektiven Stressbelastung und objektivierbaren Stressreaktion.

Ausgehend von nicht signifikant unterschiedlichen Baselinewerten für das Stresshormon Cortisol zeigten beide Stichproben einen zeitlich begrenzten Anstieg des Serumcortisols infolge der Teilnahme am TSST mit signifikanten Haupteffekten der Zeit, Gruppe und Interaktionseffekt als Zeichen einer erfolgreichen Stressinduktion. Kongruent zur aktuellen Literatur war die Cortisolantwort bei den Patienten mit Panikstörung dabei von geringerem Ausmaß im Sinne einer Hyporeaktivität der HPA-Achse.

Bei der Ableitung der Herzfrequenz im zeitlichen Zusammenhang mit der Stressinduktion fielen die Teilnehmer der Patientengruppe durch eine signifikant höhere mittlere Ruheherzfrequenz auf. Alle Probanden zeigten einen zeitlich begrenzten, statistisch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz während des TSST als Zeichen einer erfolgreichen stressbedingten Sympathicusaktivierung. In der Patientenstichprobe konnten niedrigere Messwerte für die Parameter der Herzfrequenzvariabilität LF/HF Ratio, RMSSD, pNN50 und SDNN abgeleitet werden. Diese blieben jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Studie stehen im Konsens zum aktuellen Forschungsstand und erweitert diesen um Erkenntnisse über die stressbedingte Reaktivität des Interleukin-10 bei Menschen mit Panikstörung. Zwar lässt sich aus den Ergebnissen noch kein präziser Pathomechanismus für die Panikstörung ableiten, doch konnten wertvolle Ansatzpunkte für künftige Forschungsarbeiten aufgezeigt werden.

Literaturverzeichnis

Abelson JL, Curtis GC. 1996a. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: 24-hour secretion of adrenocorticotropin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry* 53(4):323-331.

Abelson JL, Curtis GC. 1996b. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: prediction of long-term outcome by pretreatment cortisol levels. *Am J Psychiatry* 153(1):69-73.

Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. 2007. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety* 24(1):66-76.

al'Absi M, Lovallo WR, McKey B, Sung BH, Whitsett TL, Wilson MF. 1998. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to psychological stress and caffeine in men at high and low risk for hypertension. *Psychosom Med* 60(4):521-527.

Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. 2005. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 111(4):480-487.

Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. 2014. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev* 38:94-124.

Alzheimer C. 2008. Somatoviszzerale Sensibilität. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (Hrsg) *Physiologie*. 5. Auflage. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, S. 50-68.

American Psychiatric Association (APA). 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. DSM-IV-TR. Fourth Edition, Text Revision*. American Psychiatric Association, Washington DC.

American Psychiatric Association (APA). 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5. Fifth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC.

Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, Dube SR, Giles WH. 2006. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256(3):174-186.

Andlin-Sobocki P, Wittchen HU. 2005. Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol Suppl* 1:39-44.

Asadullah K, Sterry W, Volk HD. 2003. Interleukin-10 therapy – review of a new approach. *Pharmacol Rev* 55(2):241-269. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. 2003. Interleukin-10 therapy – review of a new approach. *Pharmacol Rev* 55(2):241-269.

Asami T, Yamasue H, Hayano F, Nakamura M, Uehara K, Otsuka T, Roppongi T, Nihashi N, Inoue T, Hirayasu Y. 2009. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 173:128-134.

Aschenbrand SG, Kendall PC, Webb A, Safford SM, Flannery-Schröder E. 2003. Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and agoraphobia? A seven-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(12):1478-1485.

Asmundson GJ, Stein MB. 1994. Vagal attenuation in panic disorder: an assessment of parasympathetic nervous system function and subjective reactivity to respiratory manipulations. *Psychosom Med* 56(3):187-193.

Asmundson GJ, Taylor S, A J Smits J. 2014. Panic disorder and agoraphobia: an overview and commentary on DSM-5 changes. *Depress Anxiety* 31(6):480-486.

Asseman C, Mauze S, Leach MW, Coffman RL, Powrie F. 1999. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. *J Exp Med* 190(7):995-1004.

Assmann G, Schulte H, Cullen P. 1997. New and classical risk factors – the Münster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 2(6):237-242.

Balodis IM, Wynne-Edwards KE, Olmstead MC. 2010. The other side of the curve: Examining the relationship between pre-stressor physiological responses and stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 35(9):1363-1373.

Bandelow B. 1997. Panik- und Agoraphobieskala (PAS). Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

Bandelow B, Margraf J. 1994. Empfehlungen für die Verwendung von Meßinstrumenten in der klinischen Angstforschung*. *Fortschr Neurol Psychiatr* 62:361-365.

Bandelow B, Michaelis S. 2015. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 17:327-335.

Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Rütger E. 2000a. Salivary cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry* 157(3):454-456.

Bandelow B, Wedekind D, Sandvoss V, Broocks A, Hajak G, Pauls J, Peter H, Rütger E. 2000b. Diurnal variation of cortisol in panic disorder. *Psychiatry Res* 95(3):245-250.

Bandelow B, Wiltink J, Alpers G, Benecke C, Deckert J, Eckhardt-Henn A, Ehrig C, Engel E, Falkai P, Geiser F, Gerlach AL, Harfst T, Hau S, Joraschky P, Kellner M, Köllner V, Kopp L, Langs G, Lichte T, Liebeck H, Matzat J, Reitt M, Rüdell HP, Rudolf S, Schick G, Schweiger U, Simon R, Springer A, Staats H, Ströhle A, Ströhm W, Waldherr B, Watzke B, Wedekind D, Zottl C, Zwanziger P, Beutel ME. 2014. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen [Aktualisiert am: 15.4.2014, Aufruf am: 15.10.2019] URL: https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/0c2fc607fa678377a9efb4f13d5ce7007f2c43d0/S3-LL_Lang_Angstst%C3%B6rungen_2014.pdf.

Barrett PM, Rapee RM, Dadds MM, Ryan SM. 1996. Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. *J Abnorm Child Psychol* 24:187-203.

Bartels M, Van den Berg M, Sluyter F, Boomsma DI, de Geus EJ. 2003. Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology* 28(2):121-137.

Bateman A, Singh A, Kral T, Solomon S. 1989. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev* 10(1):92-112.

Battaglia M, Bernardeschi L, Politi E, Bertella S, Bellodi L. 1995. Comorbidity of panic and somatization disorder: a genetic-epidemiological approach. *Compr Psychiatry* 36(6):411-420.

Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. 2003. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 138(11):891-897.

Beck AT, Steer RA. 1987. *Manual for the Beck Depression Inventory*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Belem da Silva CT, de Abreu Costa M, Bortoluzzi A, Pfaffenseller B, Vedana F, Kapczinski F, Manfro GG. 2017. Cytokine Levels in Panic Disorder: Evidence for a Dose-Response Relationship. *Psychosom Med* 79(2):126-132.

Berg DJ, Davidson N, Kühn R, Müller W, Menon S, Holland G, Thompson-Snipes L, Leach MW, Rennick D. 1996. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 98(4):1010-1020.

Berg DJ, Kühn R, Rajewsky K, Müller W, Menon S, Davidson N, Grünig G, Rennick D. 1995a. Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the Shwartzman reaction but not endotoxin tolerance. *J Clin Invest* 96(5):2339-2347.

Berg DJ, Leach MW, Kühn R, Rajewsky K, Müller W, Davidson NJ, Rennick D. 1995b. Interleukin 10 but not interleukin 4 is a natural suppressant of cutaneous inflammatory responses. *J Exp Med* 182(1):99-108.

Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. 1987. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 238(4826):524-526.

Besedovsky HO, del Rey A. 1996. Immunoneuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17(1):64-102.

Besedovsky HO, del Rey A. 2000. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol* 59(Suppl 2):II/26-30.

Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, Furukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. 1991. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 40:(4-6)613-618.

Besedovsky HO, del Rey A, Sorkin E. 1979. Antigenic competition between horse and sheep red blood cells as a hormone-dependent phenomenon. *Clin Exp Immunol* 37(1):106-113.

Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. 1986. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233(4764):652-654.

Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. 1999. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 99(16):2079-2084

Biederman J, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Friedman D, Robin JA, Rosenbaum JF. 2001. Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 158(1):49-57.

Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR, Kagan J. 1993. A 3-year follow-up of children with and without behavioural inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32(4):814-821.

Biederman J, Rosenbaum JF, Hirshfeld DR, Faraone SV, Bolduc EA, Gersten M, Meminger SR, Kagan J, Snidman N, Reznick JS. 1990. Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 47(1):21-26.

Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H. 2005. Herz und Hirn – Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschr Neurol Psychiat* 73(4):192-205.

Boller F. 1988. *Handbook of neuropsychology*. Elsevier, Amsterdam.

Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP. 2008. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metabol* 19(5):175-180.

Bortz J. 2005. Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler. 6. Auflage. Springer, Heidelberg.

Bortz J, Döring N. 2003. Forschungsmethoden und Evaluation. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. 2001. A Modern Learning Theory perspective on the Etiology of Panic Disorder. *Psychol Rev* 108(1):4-32.

Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, Petraglia F, Panerai A, Sacerdote P. 1992. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology* 26(1-2):12-22.

Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A, Sacerdote P. 1994. Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry Res* 54(2):135-142.

Brandtstädter J, Baltes-Götz B, Kirschbaum C, Hellhammer D. 1991. Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: observations in the age range of 35 to 65 years. *J Psychosom Res* 35(2-3):173-185.

Bridoux F, Badou A, Saoudi A, Bernard I, Druet E, Pasquier R, Druet P, Pelletier L. 1997. Transforming growth factor beta (TGF-beta)-dependent inhibition of T helper 2 (Th2)-induced autoimmunity by self-major histocompatibility complex (MHC) class II-specific, regulatory CD4(+) T cell lines. *J Exp Med* 185(10):1769-1775.

Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. 2001. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol* 110(4):585-599.

Brückl T, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R. 2007. Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology. Results from a community study. *Psychother Psychosom* 76(1):47-56.

Brydon L, O'Donnell K, Wright CE, Wawrzyniak AJ, Wardle J, Steptoe A. 2008. Circulating leptin and stress-induced cardiovascular activity in humans. *Obesity (Silver Spring)* 16(12):2642-2647.

Buser K, Schneller T, Wildgrube K. 2007. *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie Medizinische Soziologie*. 6.Aufl. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.

Cannon WB. 1915. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage – An account of recent researches into the function of emotional excitement*. D Appleton and Company, New York and London.

Carson WE, Lindemann MJ, Baiocchi R, Linett M, Tan JC, Chou C-C, Narula S, Caligiuri MA. 1995. The functional characterization of interleukin-10 receptor expression on human natural killer cells. *Blood* 85(12):3577-3585.

Cassatella MA, Gasperini S, Calzetti F, Bertagnin A, Luster AD, McDonald PP. 1997. Regulated production of the interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokine by human neutrophils. *Eur J Immunol* 27(1):111-115.

Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G. 1993. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 178(6):2207-2211.

Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. 1994. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 179(5):1695-1699.

Cedarbaum JM, Aghajanian GK. 1978. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol* 178(1):1-16.

Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ-A, Kemp AH. 2014. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Front Psychiatry* 5:80. doi:10.3389/fpsy.2014.00080.

Chambless D, Caputo G, Bright P, Gallagher R. 1984. Assessment of fear in agoraphobics: The Body Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *J Consult Clin Psychol* 52:1090-1097.

Chen YH, Hu CJ, Lee HC, Lin HC. 2010. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3-year follow-up study. *Can J Psychiatry* 55(1):43-49.

Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. 2009. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 71(7):798-804.

Choe J, Choi YS. 1998. IL-10 interrupts memory B cell expansion in the germinal center by inducing differentiation into plasma cells. *Eur. J. Immunol.* 28(2):508-515.

Clark DM. 1986. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 24(4):461-470.

Clark DM, Salkovskis PM, Öst LG, Breitholtz E, Koehler KA, Westling BE, Jeavons A, Gelder M. 1997. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 65:203-213.

Cohen J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New York.

Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. 1983. A Global Measure of Perceived Stress. *J Health Soc Behav* 24(4):385-396.

Craske MG, Poulton R, Tsao JCI, Plotkin D. 2001. Paths to panic disorder/agoraphobia: An exploratory analysis from age 3 to 21 in an unselected birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:556-563.

Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. 2004. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol* 19(2):97-101.

Davies SJC, Ghahramani P, Jackson PR, Noble TW, Hardy P, Hippisley-Cox J, Yeo WW, Ramsay LE. 1999. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *Am J Med* 107(4):310-316.

Davies SJC, Jackson PR, Lewis G, Hood SD, Nutt DJ, Potokar JP. 2008. Is the association of hypertension and panic disorder explained by the clustering of autonomic panic symptoms in hypertensive patients? *J Affect Disord* 111(2-3):344-350.

Davies SJC, Jackson PR, Ramsay LE, Ghahramani P. 2003. Drug intolerance due to nonspecific side effects related to psychiatric morbidity in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 163(5):592-600.

Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15:353-375.

Debener S. 2003. State-Trait-Angstinventar (STAI). In: Hoyer J, Margraf J (Hrsg) *Angstdiagnostik – Grundlagen und Testverfahren*. Springer, Berlin, S.161-164.

Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross J. 2009. Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1548-1554.

Deinzer R, Granrath N, Stuhl H, Twork L, Idel H, Waschul B, Herforth A. 2004. Acute stress effects on local IL-1beta responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain Behav Immun* 18(5):458-467.

Deister A. 2015. Angst- und Panikstörungen. In: Möller HJ, Laux G, Deister A (Hrsg) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6. Auflage. Thieme, Stuttgart, S.128-145.

- de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG. 2006. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res* 40(6):550-567.
- de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6:463-475.
- del Rey A, Besedovsky HO. 2000. The cytokine-HPA axis circuit contributes to prevent or moderate autoimmune processes. *Z Rheumatol* 59(Suppl 2):II/31-35.
- De Oca BM, DeCola JP, Maren S, Fanselow MS. 1998. Distinct regions of the periaqueductal gray are involved in the acquisition and expression of defensive responses. *J Neurosci* 18(9):3426-3432.
- De Olmos J. 1990. Amygdaloid nuclear gray complex. In: Paxinos G (Ed) *The Human Nervous System*. Academic Press, San Diego, S. 583-710.
- de Rijk R, van Rooijen N, Tilders FJ, Besedovsky HO, del Rey A, Berkenbosch F. 1991. Selective depletion of macrophages prevents pituitary-adrenal activation in response to subpyrogenic, but not to pyrogenic, doses of bacterial endotoxin in rats. *Endocrinology* 129(1):330-338.
- Derogatis LR. 1977. SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual-I for the R(evised) version. John Hopkins University School of Medicine, Baltimore.
- de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. 1991a. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174(5):1209-1220.

de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE. 1991b. Interleukin 10 (IL-10) and Viral IL-10 Strongly Reduce Antigen-specific Human T Cell Proliferation by Diminishing the Antigen-presenting Capacity of Monocytes via Downregulation of Class II Major Histocompatibility Complex Expression. *J Exp Med* 174(4):915-924.

Dickerson SS, Kemeny ME. 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 130(3):355-391.

Ding L, Shevach EM. 1992. IL-10 inhibits mitogen-induced T cell proliferation by selectively inhibiting macrophage costimulatory function. *J Immunol* 148(10):3133-3139.

Domschke K, Deckert J, O'Donovan MC, Glatt SJ. 2007. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(5):667-673.

Dresler T, Hahn T, Plichta MM, Ernst LH, Tupak SV, Ehli AC, Warrings B, Deckert J, Fallgatter AJ. 2011. Neural correlates of spontaneous panic attacks. *J Neural Transm* 118:263-269.

Duchesne A, Tessera E, Dedovic K, Engert V, Prüssner, JC. 2012. Effects of panel sex composition on the physiological stress responses to psychosocial stress in healthy young men and women. *Biol Psychol* 89:99-106.

Dunn JD, Whitener J. 1986. Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology* 42(3):211-217.

Edwards KM, Burns VE, Ring C, Carroll D. 2006. Sex differences in the interleukin-6 response to acute psychological stress. *Biol Psychol* 71(3):236-239.

Ehlers A, Margraf J, Roth WT. 1988. Selective Information Processing, Interoception, and Panic Attacks. In: Hand I, Wittchen HU (Eds) Panic and Phobias 2 - Treatment and Variables Affecting Course and Outcome. 1st ed. Springer, Berlin, S. 129-148.

Ehlers A, Margraf J. 1989. The psychophysiological model of panic attacks. In: Emmelkamp PMG, Everaerd WTAM, Kraaimaat FW, van Son MJM (Eds) Fresh perspectives on anxiety disorders. 1st ed. Swets & Zeitlinger, Amsterdam/Lisse, S. 1-29.

Ehlers A, Margraf J. 2001. Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV). Manual (2., überarb. und neunormierte Auflage). Beltz Test GmbH, Göttingen.

Elenkov IJ, Chrousos GP. 1999. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns. Pro-/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. Trends Endocrinol Metab 10(9):359-368.

Elenkov IJ, Chrousos GP. 2002. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann N Y Acad Sci 966:209-303.

Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Pütz B, Uhr M, Binder EB, Holsboer F, Keck ME. 2006. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. Neuropsychopharmacology 31(11):2515-2522.

Essau CA, Conradt J, Petermann F. 2000. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. J Anxiety Disord 14(3):263-279.

Faravelli C, Pallanti S. 1989. Recent life events and panic disorder. Am J Psychiatry 146(5):622-626.

Faravelli C, Webb T, Ambonetti A, Fonnesu F, Sessarego A. 1985. Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. Am J Psychiatry 142(12):1493-1494.

- Fauci AS, Pratt KR, Whalen G. 1977. Activation of human B lymphocytes. IV. Regulatory effects of corticosteroids on the triggering signal in the plaque-forming cell response of human peripheral blood B lymphocytes to polyclonal activation. *J Immunol* 119(2):598-603.
- Federer M, Schneider S, Margraf J, Herrle J. 2000. Wie erleben Achtjährige Panikanfälle? *Z Klin Psychol Psychother* 29(3):195-203.
- Field AP. 2006. Is conditioning a useful framework for understanding the development and treatment of phobias?. *Clin Psychol Rev* 26:857-875.
- Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. 1991a. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 147(11):3815-3822.
- Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. 1991b. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 146(10):3444-3451.
- Fleet RP, Beitman BD. 1998. Cardiovascular death from panic disorder and panic-like anxiety: a critical review of the literature. *J Psychosom Res* 44(1):71-80.
- Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, Arsenault A, Beitman BD. 1996. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am J Med* 101(4):371-380.
- Fleet RP, Lespérance F, Arsenault A, Grégoire J, Lavoie K, Laurin C, Harel F, Burelle D, Lambert J, Beitman B, Frasure-Smith N. 2005. Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 96(8):1064-1068.
- Foley P, Kirschbaum C. 2010. Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev* 35:91-96.

Francis JN, Till SJ, Durham SR. 2003. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 111(6):1255-1261.

Franke GH. 2002. Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis – Deutsche Version – Manual. 2. Auflage. Beltz Test GmbH, Göttingen.

Freedman RR, Ianni P, Etedgui E, Puthezhath N. 1985. Ambulatory monitoring of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 42(3):244-248.

Friedman BH. 2007. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychology* 74(2):185-199.

Fuqua JS, Rogol AD. 2013. Neuroendocrine alterations in the exercising human: implications for energy homeostasis. *Metabolism* 62(7):911-921.

Furtado M, Katzman MA. 2015. Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res* 229(1-2):37-48.

Gaab J. 2009. PASA - Primary Appraisal Secondary Appraisal. *Verhaltenstherapie* 19(2):114-115.

Gaab J, Blattler N, Menzi T, Pabst B, Stoyer S, Ehlert U. 2003. Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 28(6):767-779.

Gaab J, Rohleder N, Nater UM, Ehlert U. 2005. Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology* 30:599-610.

Garcia-Leal C, Parente AC, Del-Ben CM, Guimarães FS, Moreira AC, Elias LL, Graeff FG. 2005. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Res* 133(2-3):239-252.

Gasparini S, Marchi M, Calzetti F, Laudanna C, Vicentini L, Olsen H, Murphy M, Liao F, Farber J, Cassatella MA. 1999. Gene expression and production of the monokine induced by IFN-gamma (MIG), IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC), and IFN-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokines by human neutrophils. *J Immunol* 162(8):4928-4937.

Geovanini GR, Libby P. 2018. Review Article – Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)* 132(12):1243-1252.

Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan JF, Kiecolt-Glaser JK. 2001. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(8):M477-M482.

Glaus J, Vandeleur C, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Perrin M, Rothen S, Bovet P, Marques-Vidal P, von Känel R, Merikangas K, Mooser V, Waterworth DM, Waeber G, Vollenweider P, Preisig M. 2013. Atypical depression and alcohol misuse are related to the cardiovascular risk in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 128(4):282-293.

Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, Charney DS, Krystal JH. 2001. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1 h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 58(6):556-561.

Goldman M, Stordeur P. 1997. Interleukin-10 as an anti-stress cytokine. *Eur Cytokine Netw* 8(3):301-302.

Goldstein AJ, Chambless, DL. 1978. A reanalysis of agoraphobia. *Behav Ther* 9:47-59.

Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. 1987. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 144(10):1320-1323.

Gomez-Caminero A, Blumentals WA, Russo LJ, Brown RR, Castilla-Puentes R. 2005. Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database. *Psychosom Med* 67(5):688-691.

Gómez-Jiménez J, Martín MC, Sauri R, Segura RM, Esteban F, Ruiz JC, Nuvials X, Bóveda JL, Peracaula R, Salgado A. 1995. Interleukin-10 and the monocyte/macrophage-induced inflammatory response in septic shock. *J Infect Dis* 171(2):472-475.

Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen HU. 2005. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4):435-443.

Gorman JM, Coplan JD. 1996. Comorbidity of depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 57(10):34-43.

Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kinney J, Klein DF. 1988. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 45(1):31-39.

Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. 2000a. Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry* 157:493-505.

Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. 1989. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 146(2):148-161.

Gorman JM, Sloan RP. 2000b. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 140(4):77-83.

Gottschalk MG, Domschke K. 2016. Novel developments in genetic and epigenetic mechanisms of anxiety. *Curr Opin Psychiatry* 29(1):32-38.

Graeff FG, Zangrossi Jr H. 2010. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. *Psychol Neurosci* 3(1):3-8.

Grodd W, Schneider F, Klose U, Nägele T. 1995. Funktionelle Kernspintomographie psychischer Funktionen am Beispiel experimentell induzierter Emotionen [Functional magnetic resonance tomography of psychological functions exemplified by experimentally induced emotions]. *Radiologe* 35:283-289.

Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG. 1998. Inhibitory and stimulatory effects of IL-10 on human CD8⁺ T cells. *J Immunol* 160(7):3188-3193.

Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, Roncarolo MG. 1997. A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 389(6652):737-742.

Groux H, Powrie F. 1999. Regulatory T cells and inflammatory bowel disease. *Immunol Today* 20(10):442-445.

Guidi L, Tricerri A, Vangeli M, Frasca D, Riccardo Errani A, Di Giovanni A, Antico L, Menini E, Sciamanna V, Magnavita N, Doria G, Bartoloni C. 1999. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress. *Neuropsychobiology* 40(4):188-195.

Guilliams TG, Edwards L. 2010. Chronic Stress and the HPA axis: clinical assessment and therapeutic considerations. *The Standard* 9(2):1-12.

Gunnar M, Quevedo K. 2007. The Neurobiology of Stress and Development. *Annu Rev Psychol* 58:145-173.

Gurguis GN, Vitton BJ, Uhde TW. 1997. Behavioral, sympathetic and adrenocortical responses to yohimbine in panic disorder patients and normal controls. *Psychiatry Res* 71(1):27-39.

Ham BJ, Sung Y, Kim N, Kim SJ, Kim JE, Kim DJ, Lee JY, Kim JH, Yoon SJ, Lyoo IK. 2007. Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (1 H-MRS) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(2):403-411.

Handwerker HO, Kress M. 2008. Vegetatives Nervensystem. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (Hrsg) *Physiologie*. 5. Auflage. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, S. 679-708.

Handwerker HO, Schmelz M. 2010. Allgemeine Sinnesphysiologie. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Springer, Heidelberg, S. 251-271.

Hansson GK. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352(16):1685-1695.

Hansson GK. 2017. Inflammation and Atherosclerosis: The End of a Controversy. *Circulation* 136(20):1875-1877.

Härter MC, Conway KP, Merikangas KR. 2003. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(6):313-320.

Hautzinger M. 1991. Das Beck-Depressionsinventar (BDI) in der Klinik. *Nervenarzt*, 62(11):689-696.

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. 1994. Beck- Depressions-Inventar (BDI): Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Hans Huber, Bern.

Hayano F, Nakamura M, Asami T, Uehara K, Yoshida T, Roppongi T, Otsuka T, Inoue T, Hirayasu Y. 2009. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 63:266-276.

Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB. 2000. Predictors of panic attacks in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(2):207-214.

Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. 2000. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25:1-35.

Heinrich PC, Haan S, Hermanns HM, Löffler G, Müller-Newen G, Schaper F. 2007. Kommunikation zwischen Zellen: Extrazelluläre Signalmoleküle, Rezeptoren und Signaltransduktion. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (Hrsg) *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 755-808.

Heinrichs M, Meinlschmidt G, Neumann I, Wagner S, Kirschbaum C, Ehlert U, Hellhammer DH. 2001. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4798-4804.

Heinrichs M, Stächele T, Domes G. 2015. *Stress und Stressbewältigung*. Hogrefe, Göttingen.

Hellhammer J, Schubert M. 2012. The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology* 37(1):119-124.

Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. 2009. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 34:163-171.

Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24(3):151-180.

Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. 2001. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158(10):1568-1578.

Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. 1994. The combined dexamethason/CRH Test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28(4):341-356.

Hirano D, Nagashima M, Ogawa R, Yoshino S. 2001. Serum levels of interleukin 6 and stress related substances indicate mental stress condition in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28(3):490-495.

Ho AS, Liu Y, Khan TA, Hsu DH, Bazan JF, Moore KW. 1993. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(23):11267-11271.

Hoehn T, Braune S, Scheibe G, Albus M. 1997. Physiological, biochemical and subjective parameters in anxiety patients with panic disorder during stress exposure as compared with healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247(5):264-274.

Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. 2009. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 26(5):447-455.

Holsboer F, Stalla GK, von Bardeleben U, Hammann K, Müller H, Müller OA. 1988. Acute adrenocortical stimulation by recombinant gamma interferon in human controls. *Life Sci* 42(1):1-5.

Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. 1987. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl* 16:80-88.

Horesh N, Amir M, Kedem P, Goldberger Y, Kotler M. 1997. Life events in childhood, adolescence and adulthood and the relationship to panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 96(5):373-378.

Hou R, Baldwin DS. 2012. A neuroimmunological perspective on anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol* 27(1):6-14.

Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP, Renauld JC. 1995. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus* 4(5):393-395.

Howe AS, Buttenschøn HN, Bani-Fatemi A, Maron E, Otowa T, Erhardt A, Binder EB, Gregersen NO, Mors O, Woldbye DP, Domschke K, Reif A, Shlik J, Köks S, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Tokunaga K, Tani H, Smoller JW, Sasaki T, Koszycki D, De Luca V. 2016. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol Psychiatry* 21(5):665-679.

Hsu DH, Moore KW, Spits H. 1992. Differential effects of IL-4 and IL-10 on IL-2-induced IFN-gamma synthesis and lymphokine-activated killer activity. *Int Immunol* 4(5):563-569.

Hu BT, Insel RA. 1999. Up-regulation of telomerase in human B lymphocytes occurs independently of cellular proliferation and with expression of the telomerase catalytic subunit. *Eur. J. Immunol.* 29(11):3745-3753.

Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL. 2010. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6:123-136.

Hughes Jr TK, Chin R. 1994. Interactions of Neuropeptides and Cytokines. In: Scharrer B, Smith EM, Stefano GB (Eds) Neuropeptides and Immunoregulation. Springer, Berlin, S. 101-119.

IBL International. 2015. Instructions for Use, Interleukin-10 high sensitivity ELISA - Enzyme immunoassay (microtiter strips) for the quantitative determination of Interleukin-10 in serum, plasma and cell culture supernatant, REF BE58101. IBL International GmbH, Hamburg. Prospektversion 07.04.15 (25).

In-Albon T, Margraf J. 2011. Panik und Agoraphobie. In: Wittchen HU, Hoyer J (Hrsg) Klinische Psychologie & Psychotherapie. 2. Auflage. Springer, Berlin, S. 915-935.

In-Albon T, Schneider S. 2006. Von der kindlichen Trennungsangst zur Panikstörung des Erwachsenenalters: Die Prävention der Trennungsangst. In: Heinrichs N, Hahlweg K, Döpfner M (Hrsg) Strengthening families: Different evidence-based approaches to support child mental health. Psychotherapie-Verlag, Münster, S. 357-402.

Ito S, Ansari P, Sakatsume M, Dickensheets H, Vazquez N, Donnelley RP, Lerner AC, Finbloom DS. 1999. Interleukin-10 inhibits expression of both interferon alpha- and interferon gamma- induced genes by suppressing tyrosine phosphorylation of STAT1. Blood 93(5):1456-1463.

Itoh K, Hirohata S. 1995. The role of IL-10 in human B cell activation, proliferation, and differentiation. J Immunol 154(9):4341-4350.

Jacobi F, Sommer S. 2003. Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kongitionen und Vermeidung (AKV). In: Hoyer J, Margraf J (Hrsg) Angstdiagnostik – Grundlagen und Testverfahren. Springer, Berlin, S. 186-189.

Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. 2014. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85(1):77-87.

Jacobs R, Pawlak CR, Mikeska E, Meyer-Olson D, Martin M, Heijnen CJ, Schedlowski M, Schmidt RE. 2001. Systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients differ from healthy controls in their cytokine pattern after stress exposure. *Rheumatology (Oxford)* 40(8):868-875.

Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J, Wiglusz MS, Cubała WJ. 2015. Cortisol as an indicator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with panic disorder: a literature review. *Psychiatr Danub* 27(1):445-451.

Jänig W. 2010. Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 403-434.

Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. 2010. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol* 56(1):31-37.

Jezova D, Makatsori A, Duncko R, Moncek F, Jakubek M. 2004. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28(8):1331-1336.

Jezova D, Vigaš M, Hlavacova N, Kukumberg P. 2010. Attenuated neuroendocrine response to hypoglycemic stress in patients with panic disorder. *Neuroendocrinology* 92(2):112-119.

Jinquan T, Larsen CG, Gesser B, Matsushima K, Thestrup-Pedersen K. 1993. Human IL-10 is a chemoattractant for CD8⁺ T lymphocytes and an inhibitor of IL-8-induced CD4⁺ T lymphocyte migration. *J Immunol* 151(9):4545-4551.

Junj CM, Khalsa SB, Scheer FA, Cajochen C, Lockley SW, Czeisler CA, Wright KP Jr. 2010. Acute effects of bright light exposure on cortisol levels. *J Biol Rhythms* 25(3):208-216.

Juruena MF. 2014. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav* 38:148-159.

Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, Akdis CA. 2003. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 33(5):1205-1214.

Kagan J, Reznick JS, Snidman N. 1988. Biological bases of childhood shyness. *Science* 240(4849):167-171.

Kang DH, Fox C. 2001. Th1 and Th2 cytokine responses to academic stress. *Res Nurs Health* 24(4):245-257.

Kangavari S, Matetzky S, Shah PK, Yano J, Chyu KY, Fishbein MC, Cercek B. 2004. Smoking increases inflammation and metalloproteinase expression in human carotid atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 9(4):291-298.

Kannel WB. 1990. CHD risk factors: a Framingham study update. *Hosp Pract (Off Ed)* 25(7):119-127, 130.

Kaplan NM. 1997. Anxiety-induced hyperventilation. A common cause of symptoms in patients with hypertension. *Arch Intern Med* 157(9):945-948.

Kasama T, Strieter RM, Lukacs NW, Burdick MD, Kunkel SL. 1994. Regulation of neutrophil-derived chemokine expression by IL-10. *J Immunol* 152(7):3559-3569.

Kaschka W, Feistel H, Ebert D. 1995. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. *J Psychiatr Res* 29(5):427-434.

Katerndahl DA, Realini JP. 1993. Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry* 150:246-249.

Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H. 1998. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 19(8):1197-1207.

Keller MB, Yonkers KA, Warshaw MG, Pratt LA, Gollan JK, Massion AO, White K, Swartz AR, Reich J, Lavori PW. 1994. Remission and relapse in subjects with panic disorder and agoraphobia: A prospective short interval naturalistic follow-up. *J Nerv Ment Dis* 182(5):290-296.

Kelly MM, Tyrka AR, Anderson GM, Price LH, Carpenter LL. 2008. Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 39(1):87-98.

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. 1993. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol Med* 23(2):397-406.

Kenis G, Maes M. 2002. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:401-412.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62(6):593-602.

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, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. 1998. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 55(9):801-808.
- Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. 1995. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346(8984):1194-1196.
- Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. 2003. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(15):9090-9095.
- Kim HJ, Kim YK. 2016. The G allele in IL-10-1082 G/A may have a role in lowering the susceptibility to panic disorder in female patients. *Acta Neuropsychiatr* 28(6):357-361.
- Kim JE, Dager SR, Lyoo IK. 2012. The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. *Biol Mood Anxiety Disord* 2:20.
- Kim YK, Maes M. 2003. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatr* 15(3):148-155.
- Kirschbaum C, Bartussek D, Strasburger CJ. 1992a. Cortisol responses to psychological stress and correlations with personality traits. *Pers Individ Dif* 13:1353-1357.
- Kirschbaum C, Gonzalez Bono E, Rohleder N, Gessner C, Pirke KM, Salvador A, Hellhammer DH. 1997. Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1101-1105.
- Kirschbaum C, Klauer T, Filipp SH, Hellhammer DH. 1995a. Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosom Med* 57(1):23-31.

Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. 1999. Impact of Gender, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptives on the Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Psychosom Med* 61:154-162.

Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. 1993a. The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 28:76-81.

Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. 1995b. Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology* 20(5):509-514.

Kirschbaum C, Prüssner JC, Stone AA, Federenko IS, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH. 1995c. Persistent High Cortisol Responses to Repeated Psychosocial Stress in a Subpopulation of Healthy Men. *Psychosom Med* 57:468-474.

Kirschbaum C, Scherer G, Strasburger CJ. 1994. Pituitary and adrenal hormone responses to pharmacological, physical, and psychological stimulation in habitual smokers and nonsmokers. *Clin Investig* 72(10):804-810.

Kirschbaum C, Strasburger CJ, Langkrär J. 1993b. Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 44:527-531.

Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. 1996. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 58(17):1475-1483.

Kirschbaum C, Wüst S, Hellhammer D. 1992b. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med* 54(6):648-657.

Kirschbaum C, Wüst S, Strasburger CJ. 1992c. 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci* 50(6):435- 442.

Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA. 1995. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 37(1):18-24.

Koh KB, Lee Y. 2004. Reduced anxiety level by therapeutic interventions and cell-mediated immunity in panic disorder patients. *Psychother Psychosom* 73(5):286-292.

Köhrle J, Petrides PE. 2007. Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (Hrsg) *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 842-892.

Koido K, Eller T, Kingo K, Köks S, Traks T, Shlik J, Vasar V, Vasar E, Maron E. 2010. Interleukin 10 family gene polymorphisms are not associated with major depressive disorder and panic disorder phenotypes. *J Psychiatr Res* 44(5):275-277.

Koldzic-Zivanovic N, Tu H, Juelich TL, Rady PL, Tying SK, Hudnall SD, Smith EM, Hughes TK. 2006. Regulation of adrenal glucocorticoid synthesis by interleukin-10: A preponderance of IL-10 receptor in the adrenal zona fasciculata. *Brain Behav Immun* 20:460-468.

Kotianova A, Kotian M, Slepecky M, Chupacova M, Prasko J, Tonhajzerova I. 2018. The differences between patients with panic disorder and healthy controls in psychophysiological stress profile. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14:435-441.

Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. 1971. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 32:266-284.

Kubota T, Fang J, Kushikata T, Krueger JM. 2000. Interleukin-13 and transforming growth factor-beta1 inhibit spontaneous sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(3):R786-R792.

Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 2004. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29(1):83-98.

Kudielka BM, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 2007. Ten years of research with the Trier Social Stress Test (TSST) - revisited. In: Harmon-Jones E, Winkielman P (Eds) *Social Neuroscience*. Guilford Press, New York, S. 56-83.

Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. 1993. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 75(2):263-274.

Kushikata T, Fang J, Krueger JM. 1999. Interleukin-10 inhibits spontaneous sleep in rabbits. *J Interferon Cytokine Res* 19:1025-1030.

Kushikata T, Fang J, Wang Y, Krueger JM. 1998. Interleukin-4 inhibits spontaneous sleep in rabbits. *Am J Physiol* 275(4 Pt 2):R1185-R1191.

LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. 1998. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20:937-945.

Lacki JK, Samborski W, Mackiewicz SH. 1997. Interleukin-10 and interleukin-6 in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, correlations with acute phase proteins. *Clin Rheumatol* 16(3):275-278.

La Marca-Ghaemmaghami P, Ehlert U. 2015. Stress during pregnancy: Experienced stress, stress hormones, and protective factors. *Eur Psychol* 20(2):102-119.

Lane RD, Nadel L (Eds). 2000. *Cognitive neuroscience of emotion*. Oxford University Press, New York.

Lang F. 2010. Hormone. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 435-461.

Larson MC, Gunnar MR, Hertsgaard L. 1991. The effects of morning naps, car trips, and maternal separation on adrenocortical activity in human infants. *Child Dev* 1991; 62(2):362-372.

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. 1981. Das State-Trait-Angstinventar – Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Beltz Test GmbH, Weinheim.

Lazarus RS, Folkman S. 1984. Stress, Appraisal, and Coping. Springer Publishing Company, New York.

LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. 1990. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 10(4):1062-1069.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. 1988. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci* 8(7):2517-2529.

Lee EH. 2012. Review of the Psychometric Evidence of the Perceived Stress Scale. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 6:121-127.

Leonard BE, Song C. 1999. Stress, depression, and the role of cytokines. *Adv Exp Med Biol* 461:251-265.

Leproult R, Copinschi G, Buxton O, van Cauter E. 1997. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 20(10):865-870.

Leskin GA, Sheikh JI. 2002. Lifetime trauma history and panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *J Anxiety Disord* 16(6):599-603.

Levy Y, Brouet JC. 1994. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest* 93(1):424-428.

Ley RG, Bryden MP. 1979. Hemispheric differences in processing emotions and faces. *Brain Lang* 7:127-138.

Leyton M, Bélanger C, Martial J, Beaulieu S, Corin E, Pecknold J, Kin NM, Meaney M, Thavundayil J, Larue S, Nair NP. 1996. Cardiovascular, neuroendocrine, and monoaminergic responses to psychological stressors: possible differences between remitted panic disorder patients and healthy controls. *Biol Psychiatry* 40(5):353-360.

Libby P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917):868-874.

Libby P. 2012. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(9):2045-2051.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK. 2009. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54(23):2129-2138.

Licinio J, Wong ML. 1999 The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 4(4):317-327.

Liebelt P. 2002. Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS). In: Brähler E, Holling H, Leutner D, Petermann F (Hrsg) *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests – Band 2*. 3. Auflage. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, S. 1030-1031.

Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Levitt M, Dillon D, Levy G, Appleby IL, Anderson S, Palij M, Davies SO, Klein DF. 1985. Lactate provocation of panic attacks II: Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 42(7):709-719.

Liu Y, de Waal Malefyt R, Briere F, Parham C, Bridon JM, Banchereau J, Moore KW, Xu J. 1997. The EBV IL-10 homologue is a selective agonist with impaired binding to the IL-10 receptor. *J Immunol* 158(2):604-613.

Liu Y, Wei SH, Ho AS, de Waal Malefyt R, Moore KW. 1994. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. *J Immunol* 152(4):1821-1829.

Llorente L, Richaud-Patin Y, Couderc J, Alarcon-Segovia D, Ruiz-Soto R, Alcocer-Castillejos N, Alcocer-Varela J, Granados J, Bahena S, Galanaud P, Emilie D. 1997. Dysregulation of interleukin-10 production in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40(8):1429-1435.

Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, Alcocer-Varela J, Grangeot-Keros L, Alarcón-Segovia D, Wijdenes J, Galanaud P, Emilie D. 2000. Clinical and biological effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 43(8):1790-1800.

Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot MC, Durand-Gasselin I, Fourrier BM, Galanaud P, Emilie D. 1993. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 4(6):421-427.

Llorente L, Zou W, Levy Y, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Morel-Fourrier B, Brouet JC, Alarcon-Segovia D, Galanaud P, Emilie D. 1995. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 181(3):839-844.

Löllgen H. 1999. Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl* 96:A-2029-2032.

Lovallo WR, Farag NH, Vincent AS, Thomas TL, Wilson MF. 2006. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacol Biochem Behav* 83(3):441-447.

Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Nair NP, Hauger RL, McEwen BS, Meaney MJ. 1997. Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82(7):2070-2075.

Lupien, SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. 2007. The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 65:209-237.

Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, Bosmans E, De Meester I, Benoy I, Neels H, Demedts P, Janca A, Scharpé S, Smith RS. 1998. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10(4):313-318.

Malarkey WB, Tafur JR, Rutlege T, Mills PJ. 2011. Neuroendokrinologie und Psychoneuroimmunologie. In: Schubert C (Hrsg) *Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie*. Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 35-49.

Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. 1998. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 55(8):715-720.

Marchant A, Alegre ML, Hakim A, Piérard G, Marécaux G, Friedman G, De Groote D, Kahn RJ, Vincent JL, Goldman M. 1995. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol* 15(5):266-273.

Margraf J, Schneider S. 2009. Panikstörung und Agoraphobie. In: Margraf J, Schneider S (Hrsg) *Lehrbuch der Verhaltenstherapie – Band 2: Störungen im Erwachsenenalter – Spezielle Indikationen – Glossar*. 3. Auflage. Springer, Heidelberg, S. 3-30.

Marie C, Pitton C, Fitting C, Cavaillon JM. 1996. IL-10 and IL-4 synergize with TNF-alpha to induce IL-1ra production by human neutrophils. *Cytokine* 8(2):147-151.

Maron E, Hettema JM, Shlik J. 2010. Advances in molecular genetics of panic disorder. *Mol Psychiatry* 15:681-701.

Marshall Jr GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ. 1998. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 12(4):297-307.

Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader JM, Gómez B, Tobeña A, Salamero M. 2003. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 19:80-90.

Mastrolonardo M, Alicino D, Zefferino R, Pasquini P, Picardi A. 2007. Effect of psychological stress on salivary interleukin-1beta in psoriasis. *Arch Med Res* 38(2):206-211.

McEwen BS. 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338:171-179.

McEwen BS. 2007. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev* 87:873-904.

McKay LI, Cidlowski JA. 1998. Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. *Mol Endocrinol* 12(1):45-56.

McKay LI, Cidlowski JA. 1999. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev* 20(4):435-459.

McNally RJ. 1994. *Panic Disorder – A Critical Analysis*. The Guilford Press, New York.

Merville P, Dechanet J, Grouard G, Durand I, Banchereau J. 1995. T cell-induced B cell blasts differentiate into plasma cells when cultured on bone marrow stroma with IL-3 and IL-10. *Int Immunol* 7(4):635-643.

Mezzasalma MA, Valença AM, Lopes FL, Nascimento I, Zin WA, Nardi AE. 2004. Neuroanatomy of panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 26(3):202-206.

Middleton HC, Ashby M, Robbins TW. 1994. Reduced plasma noradrenaline and abnormal heart rate variability in resting panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 36(12):847-849.

Middleton HC, Ashby M. 1995. Clinical recovery from panic disorder is associated with evidence of changes in cardiovascular regulation. *Acta Psychiatr Scand* 91(2):108-113.

Miller AH, Pariante CM, Pearce BD. 1999. Effects of Cytokines on Glucocorticoid Receptor Expression And Function. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (Eds) *Cytokines, Stress, and Depression*. Springer, Boston, S. 107-116.

Miller GE, Blackwell E. 2006. Turning Up the Heat: Inflammation as a Mechanism Linking Chronic Stress, Depression, and Heart Disease. *Curr Dir Psychol Sci* 15(6):269-272.

Mineka S, Zinbarg R. 2006. A Contemporary Learning Theory Perspective on the Etiology of Anxiety Disorders. *Am Psychol* 61(1):10-26.

Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. 2001. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annu Rev Immunol* 19:683-765.

Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, Garcia AS, Hernandez A, Ma S, Petre CO. 2005. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(8):1214-1224.

Mowrer OH. 1960. *Learning Theory and Behavior*. John Wiley & Sons, New York.

Munck A, Guyre PM. 1991. Glucocorticoids and immune function. In: Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds) *Psychoneuroimmunology*. Second Edition. Academic Press, New York, S. 447-474.

Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, Nakai Y, Tamai S, Mori K, Imura H. 1988. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 155(3):1459-1463.

Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin W. 1999. Panic disorder and hyperventilation. *Arq Neuropsiquiatr* 57(4):932-936.

Nater UM, Ditzen B, Ehlert U. 2011. Stressabhängige körperliche Beschwerden. In: Wittchen HU, Hoyer J (Hrsg) *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2. Auflage. Springer, Berlin, S. 1039-1052.

Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuem U, Trentz O, Ertel W. 1997. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma* 42(5):863-870; discussion 870-871.

Ng THS, Britton GJ, Hill EV, Verhagen J, Burton BR, Wraith DC. 2013. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10. *Front Immunol* 4:129.
doi:10.3389/fimmu.2013.00129.

Nihiro H, Otsuka T, Kuga S, Nemoto Y, Abe M, Hara N, Nakano T, Ogo T, Niho Y. 1994. IL-10 inhibits prostaglandin E2 production by lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *Int Immunol* 6(4):661-664.

Nihiro H, Otsuka T, Tanabe T, Hara S, Kuga S, Nemoto Y, Tanaka Y, Nakashima H, Kitajima S, Abe M, Niho Y. 1995. Inhibition by interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. *Blood* 85(12):3736-3745.

Nocon A, Wittchen HU, Beesdo K, Brückl T, Hofler M, Pfister H, Zimmermann P, Lieb R. 2008. Differential familial liability of panic disorder and agoraphobia. *Depress Anxiety* 25(5):422-434.

O'Garra A, Barrat FJ. 2003. In vitro generation of IL-10-producing regulatory CD4+ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by Th1- and Th2-inducing cytokines. *Immunol Lett* 85(2):135-139.

Oglodek EA, Szota AM, Just MJ, Szromek AR, Araszkievicz A. 2016. A study of chemokines, chemokine receptors and interleukin-6 in patients with panic disorder, personality disorders and their co-morbidity. *Pharmacol Rep* 68(4):756-763.

Opal SM, DePalo VA. 2000. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 117(4):1162-1172.

Opp MR, Smith EM, Hughes Jr TK. 1995. Interleukin-10 (cytokine synthesis inhibitory factor) acts in the central nervous system of rats to reduce sleep. *J Neuroimmunol* 60:165-168.

Padgett DA, Glaser R. 2003 How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 24(8):444-448.

Paik IH, Toh KY, Lee C, Kim JJ, Lee SJ. 2000. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behav Med* 26(3):139-141.

Papp, LA, Coplan J, Gorman, JM. 1992. Neurobiology of anxiety. In: Tasman A, Riba MB (Eds) *Review of psychiatry* (Vol. 11). American Psychiatric Press, Washington DC.

Pariante CM, Lightman SL. 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 31(9):464-468.

Petrowski K. 2018. Abschlussbericht - Projekt 2.13 „Zytokinverlauf bei Panikstörungen“. [Aufruf am: 05.06.2019] URL: http://www.roland-ernst-stiftung.de/files/res/Abschlussbericht_2_13_Zykotinverlauf%20Panikst%C3%B6rung_Weidner_Petrowski.pdf.

Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Mück-Weymann M, Siepmann M. 2010a. The Effects of Psychosocial Stress on Heart Rate Variability in Panic Disorder. *German J Psychiatry* 13(2):66-73.

Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Wittchen HU, Kirschbaum C. 2010b. A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology* 35(3):414-421.

Petrowski K, Wichmann S, Siepmann T, Wintermann GB, Bornstein SR, Siepmann M. 2017. Effects of Mental Stress Induction on Heart Rate Variability in Patients with Panic Disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 42(2):85-94.

Petrowski K, Wintermann GB, Joraschky P, Siepmann M. 2012a. HPA Axis Activity under Psychosocial Stress in Patients with Acute and Remitted Panic Disorder. *German Journal of Psychiatry* 14(2):72-79.

Petrowski K, Wintermann GB, Kirschbaum C, Bornstein SR. 2012b. Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 37(8):1199-1208.

Petrowski K, Wintermann GB, Schaarschmidt M, Bornstein SR, Kirschbaum C. 2013. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *Int J Psychophysiol* 88(1):35-39.

Petrowski K, Wintermann GB, Siepmann M. 2012c. Cortisol Response to Repeated Psychosocial Stress. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 37:103-107.

Petzold A. 2010. Auswirkungen akuten psychosozialen Stresses auf Feedback-basiertes Lernen. Technische Universität, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften Dresden, Dissertation.

Pfleiderer B, Zinkirciran S, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Domschke K. 2007. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 8:269-272.

Plata-Salamán C, Turrin N. 1999. Cytokine interactions and cytokine balance in the brain: relevance to neurology and psychiatry. *Mol Psychiatry* 4(4):302-306.

Price JL, Amaral DG. 1981. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci* 1(11):1242-1259.

Pyke RE, Greenberg HS. 1986. Norepinephrine challenges in panic patients. *J Clin Psychopharmacol* 6(5):279-285.

Quagliato LA, Nardi AE. 2018. Cytokine alterations in panic disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 228:91-96.

Rachman S. 1977. The conditioning theory of fear-aquisition: A critical examination. *Behav Res Ther* 15:375-387.

Rapaport MH, Stein MB. 1994. Serum cytokine and soluble interleukin-2 receptors in patients with panic disorder. *Anxiety* 1(1):22-25.

Redmond DE. 1981. Clonidine and the primate locus coeruleus: Evidence suggesting anxiolytic and anti-with-drawal effects. In: Lal H, Fielding S (Eds) *Psychopharmacology of clonidine*. Alan R. Liss, New York.

Reed V, Wittchen HU. 1998. DSM-IV panic attacks and panic disorder in a community sample of adolescents and young adults: how specific are panic attacks? *J Psychiatr Res* 32(6):335-345.

Reif A, Richter J, Straube B, Höfler M, Lueken U, Gloster AT, Weber H, Domschke K, Fehm L, Ströhle A, Jansen A, Gerlach A, Pyka M, Reinhardt I, Konrad C, Wittmann A, Pfeleiderer B, Alpers GW, Pauli P, Lang T, Arolt V, Wittchen HU, Hamm A, Kircher T, Deckert J. 2013. MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy. *Mol Psychiatry* 19(1):122-128.

Reiss S, McNally RJ. 1985. Expectancy Model of Fear. In: Reiss S, Bootzin RR (Eds) *Theoretical Issues in Behavior Therapy*. Academic Press, New York, S. 107-121.

Revest JM, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza PV, Abrous DN. 2009. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviours. *Mol Psychiatry* 14(10):959-967.

Rhen T, Cidlowski JA. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 353(16):1711-1723.

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. 2000a. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 101(18):2149-2153.

Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. 2000b. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101(15):1767-1772.

Riese U, Brenner S, Döcke WD, Prösch S, Reinke P, Oppert M, Volk HD, Platzer C. 2000. Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T-cells. *Mol Cell Biochem* 212(1-2):45-50.

Ritter M. 2008. Hormone. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (Hrsg) *Physiologie*. 5. Auflage. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, S. 709-768.

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. 2010. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56(1):38-46.

Rohleder N. 2012. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems. *Psychoneuroendocrinology* 37(3):307-316.

Rohleder N. 2014. Stimulation of Systemic Low-Grade Inflammation by Psychosocial Stress. *Psychosom Med* 76(3):181-189.

Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. 2004. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 55(7):745-751.

Rohleder N, Kirschbaum C. 2006a. The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol* 59(3):236-243.

Rohleder N, Kudielka BM, Hellhammer DH, Wolf JM, Kirschbaum C. 2002. Age and sex steroid-related changes in glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *J Neuroimmunol* 126(1-2):69-77.

Rohleder N, Martin TJ, Ma R, Miller GE. 2009. Biologic cost of caring for a cancer patient: dysregulation of pro- and anti-inflammatory signaling pathways. *J Clin Oncol* 27(18):2909-2915.

Rohleder N, Wolf JM, Herpfer I, Fiebich BL, Kirschbaum C, Lieb K. 2006b. No response of plasma substance P, but delayed increase of interleukin-1 receptor antagonist to acute psychosocial stress. *Life Sci* 78:3082-3089.

Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. 2010. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 35(1):104-114.

Roosendaal B, McEwen BS, Chattarji S. 2009. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 10(6):423-433.

Roque S, Correia-Neves M, Mesquita AR, Palha JA, Sousa N. 2003. Interleukin-10: A Key Cytokine in Depression? *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* elektronische Publikation, doi:10.1155/2009/187894.

Rosenbaum JF, Biederman J, Hirshfeld-Becker DR, Kagan J, Snidman N, Friedman D, Nierenberg A, Gallery DJ, Faraone SV. 2000. A controlled study of behavioural inhibition in children of parents with panic disorder and depression. *Am J Psychiatry* 157(12):2002-2010.

Ross R. 1999. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 138(5 Pt 2):S419-S420.

Rossi DL, Vicari AP, Franz-Bacon K, McClanahan TK, Zlotnik A. 1997. Identification through bioinformatics of two new macrophage proinflammatory human chemokines MIP-3alpha and MIP-3beta. *J Immunol* 158(3):1033-1036.

Rousset F, Garcia E, Defrance T, Péronne C, Vezzio N, Hsu DH, Kastelein R, Moore KW, Banchereau J. 1992. IL-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(5):1890-1893.

Rousset F, Peyrol S, Garcia E, Vezzio N, Andujar M, Grimaud JA, Banchereau J. 1995. Long-term cultured CD40-activated B lymphocytes differentiate into plasma cells in response to IL-10 but not IL-4. *Int Immunol* 7(8):1243-1253.

Rowbottom AW, Lepper MW, Garland RJ, Cox CV, Corley EG, Oakhill A, Steward CG. 1999. Interleukin-10-induced CD8 cell proliferation. *Immunology* 98(1):80-89.

Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, Ustun B, Walters E, Kessler RC. 2000. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey: Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry* 176:229-235.

- Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. 1986. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 143(7):896-899.
- Salim S, Chugh G, Asghar M. 2012. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol* 88:1-25.
- Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Bellone S, Pecorelli S, Roman JJ, Parham GP, Cannon MJ. 2000. Interleukin-10 increases Th1 cytokine production and cytotoxic potential in human papillomavirus-specific CD8(+) cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 74(10):4729-4737.
- Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. 1987. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 238(4826):522-524.
- Sawchenko PE, Li HY, Ericsson A. 2000. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: A tale of two paradigms. *Prog Brain Res* 122:61-78.
- Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad AR. 2015. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine* 74(1):27-34.
- Schartner C, Ziegler C, Schiele MA, Kollert L, Weber H, Zwanzger P, Arolt V, Pauli P, Deckert J, Reif A, Domschke K. 2017. CRHR1 promoter hypomethylation: An epigenetic readout of panic disorder? *Eur Neuropsychopharmacol* 27(4):360-371.
- Schiebler TH, Korf HW. 2007. *Anatomie*. 10. Auflage. Steinkopff, Heidelberg.
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. 2005. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(2):201-217.

Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. 1998. MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend* 52(1):85-90.

Schlup B, Schneider S. 2009. Spezifische Phobien. In: Schneider S, Margraf J (Hrsg) *Lehrbuch der Verhaltenstherapie – Band 3: Störungen im Kindes- und Jugendalter*. Springer, Heidelberg, S. 503-529.

Schmidt NB, Keough ME, Mitchell MA, Reynolds EK, MacPherson L, Zvolensky MJ, Lejuez CW. 2010. Anxiety Sensitivity: Prospective Prediction of Anxiety among Early Adolescents. *J Anxiety Disord* 24(5):503-508.

Schneider S, Hensdiek M. 2003. Panikanfälle und Angstsensitivität im Jugendalter. *Z Klin Psychol Psychother* 32:219-227.

Schneider S, Nündel B, Walter B, Leiberg S, Ertle A. 2001. Risk factors for panic disorder: results of a prospective longitudinal study. In: Merker N, Göpfert P, Kirch W (Eds) *Public health research on practice: Report of the Public Health Research Association Saxony*. Roderer, Regensburg, S.127-149.

Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 2003. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med* 65(3):450-460.

Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. 1996. Dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology* 15(1):7-15.

Seddon B, Mason D. 1999. Regulatory T cells in the control of autoimmunity: the essential role of transforming growth factor beta and interleukin 4 in the prevention of autoimmune thyroiditis in rats by peripheral CD4(+) CD45RC- cells and CD4(+) CD8(-) thymocytes. *J Exp Med* 189(2):279-288.

Seddon B, Mason D. 2000. The third function of the thymus. *Immunol Today* 21(2):95-99.

Seligman MEP. 1971. Phobias and Preparedness. *Behav Ther* 2:307-321.

Sharp BM, Matta SG, Peterson PK, Newton R, Chao C, Mcallen K. 1989. Tumor necrosis factor-alpha is a potent ACTH secretagogue: comparison to interleukin-1 beta. *Endocrinology* 124(6):3131-3133.

Shekhar A, Keim SR, Simon JR, McBride WJ. 1996. Dorsomedial hypothalamic GABA dysfunction produces physiological arousal following sodium lactate infusions. *Pharmacol Biochem Behav* 55(2):249-256.

Sherry RM, Cue JI, Goddard JK, Parramore JB, DiPiro JT. 1996. Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients. *J Trauma* 40(4):613-616; discussion 616-617.

Shibata M, Endo S, Inada K, Kuriki S, Harada M, Takino T, Sato N, Arakawa N, Suzuki T, Aoki H, Suzuki T, Hiramori K. 1997. Elevated plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction. *J Interferon Cytokine Res* 17(3):145-150.

Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. 2007. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 49(20):2021-2027.

Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. 2008. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(3):230-233.

Sive WJ, Hattingh J. 1991. The measurement of psychophysiological reactions of pilots to a stressor in a flight simulator. *Aviat Space Environ Med* 62:831-836.

Smit F, Cuijpers P, Oostenbrink J, Batelaan N, de Graaf R, Beekman A. 2006. Costs of nine common mental disorders: Implications for curative and preventive psychiatry. *J Ment Health Policy Econ* 9(4):193-200.

Smith EM, Cadet P, Stefano GB, Opp MR, Hughes Jr TK. 1999. IL-10 as a mediator in the HPA axis and brain. *J Neuroimmunol* 100(2):140-148.

Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. 2007. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 64(10):1153-1160.

Somers M, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. 2006. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: A systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 51(2):100-113.

Song C, Kenis G, van Gastel A, Bosmans E, Lin A, de Jong R, Neels H, Scharpé S, Janca A, Yasukawa K, Maes M. 1999. Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res* 85(3):293-303.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. 1970. *Manual for State-Trait-Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto/CA.

Stein MB, Asmundson GJ. 1994. Autonomic function in panic disorder: cardiorespiratory and plasma catecholamine responsivity to multiple challenges of the autonomic nervous system. *Biol Psychiatry* 36(8):548-558.

Stein MB, Walker JR, Anderson G, Hazen AL, Ross CA, Eldridge G, Forde DR. 1996. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry* 153(2):275-277.

Stefano GB, Prevot V, Beauvillain JC, Hughes TK. 1998. Interleukin-10 stimulation of corticotrophin releasing factor median eminence in rats: evidence for dependence upon nitric oxide production. *Neurosci Lett* 256:167-170.

Step toe A, Hamer M, Chida Y. 2007. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 21(7):901-912.

Step toe A, Willemsen G, Owen N, Flower L, Mohamed-Ali V. 2001. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clin Sci (Lond)* 101(2):185-192.

Stones A, Groome D, Perry D, Hucklebridge F, Evans P. 1999. The effect of stress on salivary cortisol in panic disorder patients. *J Affect Disord* 52(1-3):197-201.

Syto R, Murgolo NJ, Braswell EH, Mui P, Huang E, Windsor WT. 1998. Structural and biological stability of the human interleukin 10 homodimer. *Biochemistry* 37(48):16943-16951.

Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. 2000. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(12):M709-M715.

Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marécaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL. 1996. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 119(1):76-80.

Takeuchi Y, McLean JH, Hopkins DA. 1982. Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. *Brain Res* 239(2):583-588.

- Tan JC, Indelicato SR, Narula SK, Zavodny PJ, Chou CC. 1993. Characterization of interleukin-10 receptors on human and mouse cells. *J Biol Chem* 268(28):21053-21059.
- Targum SD. 1992. Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 17(5):453-458.
- Taylor A, Akdis M, Joss A, Akkoç T, Wenig R, Colonna M, Daigle I, Flory E, Blaser K, Akdis CA. 2007. IL-10 inhibits CD28 and ICOS costimulations of T cells via src homology 2 domain – containing protein tyrosine phosphatase 1. *J Allergy Clin Immunol* 120(1):76-83.
- Taylor A, Verhagen J, Akkoç T, Wenig R, Flory E, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. 2009. IL-10 suppresses CD2-mediated T cell activation via SHP-1. *Mol Immunol* 46(4):622-629.
- Toth LA, Opp MR. 2001. Cytokine- and microbially induced sleep responses of interleukin-10 deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280(6):R1806-R1814.
- Trepel M. 2008. *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*. 4. Auflage. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
- Tu H, Juelich T, Smith EM, Tyring SK, Rady PL, Hughes Jr TK. 2003. Evidence for endogenous interleukin-10 during nociception, *J Neuroimmunol* 139(1-2):145-149.
- Tükel R, Arslan BA, Ertekin BA, Ertekin E, Oflaz S, Ergen A, Kuruca SB, İsbir T. 2012. Decreased IFN- γ and IL-12 levels in panic disorder. *J Psychosom Res* 73(1):63-67.
- Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. 2013. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med* 18(6):627-644.

Turnbull AV, Rivier C. 1995. Regulation of the HPA Axis by Cytokines. *Brain Behav Immun* 9(4):253-275.

Turnbull AV, Rivier CL. 1999. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 79(1):1-71.

Tweed JL, Schoenbach VJ, George LK, Blazer DG. 1989. The effects of childhood parental death and divorce on six-month history of anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 154:823-828.

Uehara A, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A. 1987. Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin releasing factor. *Endocrinology* 121(4):1580-582.

Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araújo D, Crippa JA, Guimarães FS, Graeff FG. 2003. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res* 36:925-929.

Ulrich-Lai YM, Herman JP. 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10:397-409.

Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin WA. 2001. Carbon dioxide-induced panic attacks: clinical-phenomenologic study. *Rev Bras Psiquiatr* 23(1):15-20.

van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. 2007. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 22(7):613-626.

van der Poll T, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF. 1996a. Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10):3604-3606.

van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. 1996b. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 97(3):713-719.

van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. 1997. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis* 175(1):118-122.

van Duinen MA, Schruers KR, Kenis GR, Wauters A, Delanghe J, Griez EJ, Maes MH. 2008. Effects of experimental panic on neuroimmunological functioning. *J Psychosom Res* 64(3):305-310.

van Duinen MA, Schruers KR, Maes M, Griez EJ. 2007. CO2 challenge induced HPA axis activation in panic. *Int J Neuropsychopharmacol* 10(6):797-804.

Veltman DJ, Van Zijderveld GA, Van Dyck R. 1996. Epinephrine infusions in panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 39(2):133-140.

Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. 2005. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation* 12(3):131-140.

Vitkovic L, Maeda S, Sternberg E. 2001. Anti-Inflammatory Cytokines: Expression and Action in the Brain. *Neuroimmunomodulation* 9(6):295-312.

Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, van Hout HP, deJonge P, Penninx BW. 2010. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 125(1-3):241-248.

Vollmer RR. 1996. Selective neural regulation of epinephrine and norepinephrine cells in the adrenal medulla – cardiovascular implications. *Clin Exp Hypertens* 18:731-751.

von Känel R. 2012. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly* 142:w13502, doi:10.4414/smw.2012.13502.

von Känel R, Dimsdale JE, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Patterson TL, Mausbach BT, Grant I. 2006. Effect of Alzheimer caregiving stress and age on frailty markers interleukin-6, C-reactive protein, and D-dimer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(9):963-969.

von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, Schnyder U. 2007. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 41(9):744-752.

Walter MR, Nagabhushan TL. 1995. Crystal structure of interleukin 10 reveals an interferon gamma-like fold. *Biochemistry* 34(38):12118-12125.

Walter MR, Windsor WT, Nagabhushan TL, Lundell DJ, Lunn CA, Zauodny PJ, Narula SK. 1995. Crystal structure of a complex between interferon-gamma and its soluble high-affinity receptor. *Nature* 376(6537):230-235.

Walters K, Rait G, Petersen I, Williams R, Nazareth I. 2008. Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J* 29(24):2981-2988.

Wang P, Wu P, Anthes JC, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. 1994. Interleukin-10 inhibits interleukin-8 production in human neutrophils. *Blood* 83(9):2678-2683.

Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. 2005. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 26(17):1765-1773.

Weber H, Richter J, Straube B, Lueken U, Domschke K, Schartner C, Klauke B, Baumann C, Pané-Farré C, Jacob CP, Scholz CJ, Zwanzger P, Lang T, Fehm L, Jansen A, Konrad C, Fydrich T, Wittmann A, Pfeleiderer B, Ströhle A, Gerlach AL, Alpers GW, Arolt V, Pauli P, Wittchen HU, Kent L, Hamm A, Kircher T, Deckert J, Reif A. 2016. Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. *Mol Psychiatry* 21(6):813-822.

Weber-Nordt RM, Riley JK, Greenlund AC, Moore KW, Darnell JE, Schreiber RD. 1996. Stat3 recruitment by two distinct ligand-induced, tyrosine-phosphorylated docking sites in the interleukin-10 receptor intracellular domain. *J Biol Chem* 271(44):27954-27961.

Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Rütger E. 2000. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm* 107(7):831-837.

Weik U, Herforth A, Kolb-Bachofen V, Deinzer R. 2008. Acute stress induces proinflammatory signaling at chronic inflammation sites. *Psychosom Med* 70(8):906-912.

Weiner HL. 1997. Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 48:341-351.

Weissman MM. 1993. Family genetic studies of panic disorder. *J Psychiatr Res* 27 Suppl 1:69-78.

Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, Greenwald S, Kahn JP. 1990. Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey. *Am J Psychiatry* 147(11):1504-1508.

Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. 1971. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 33(1):14-22.

Weizman R, Laor N, Wiener Z, Wolmer L, Bessler H. 1999. Cytokine production in panic disorder patients. *Clin Neuropharmacol* 22(2):107-109.

White WB, Baker LH. 1986. Episodic hypertension secondary to panic disorder. *Arch Intern Med* 146(6):1129-1130.

Wichmann S, Kirschbaum C, Böhme C, Petrowski K. 2017a. Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 83:135-141.

Wichmann S, Kirschbaum C, Lorenz T, Petrowski K. 2017b. Effects of the cortisol stress response on the psychotherapy outcome of panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 77:9-17.

Wick G, Hu Y, Schwarz S, Kroemer G. 1993. Immunoendocrine communication via the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocr Rev* 14(5):539-563.

Wieggers GJ, Reul JM. 1998. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trend Pharmacol Sci* 19:(8)317-321.

Wintermann GB, Kirschbaum C, Petrowski K. 2016. Predisposition or side effect of the duration: the reactivity of the HPA-axis under psychosocial stress in panic disorder. *Int J Psychophysiol* 107:9-15.

Winternitz WW, Quillen D. 1977. Acute hormonal response to cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 17(7):389-397.

Wirtz PH, Ehlert U, Emini L, Suter T. 2008. Higher body mass index (BMI) is associated with reduced glucocorticoid inhibition of inflammatory cytokine production following acute psychosocial stress in men. *Psychoneuroendocrinology* 33(8):1102-1110.

Wittchen HU. 1991. Der Langzeitverlauf unbehandelter Angststörungen. *Verhaltenstherapie* 1:273-282.

Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. 1992. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241:247-258.

Wittchen HU, Jacobi F. 2005. Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4):357-376.

Wittchen HU, Nocon A, Beesdo K, Pine DS, Höfler M, Lieb R, Gloster AT. 2008. Agoraphobia and Panic. *Psychother Psychosom* 77:147-157.

Wittchen HU, Reed V, Kessler RC. 1998. The relationship of agoraphobia and panic in a community sample of adolescents and young adults. *Arch Gen Psychiatry* 55(11):1017-1024.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. 1997. SKID – Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe, Göttingen.

Wittmann A, Schlagenhaut F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, Stoy M, Held D, Schulz I, Fehm L, Fydrich T, Heinz A, Bruhn H, Ströhle A. 2011. A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261(3):185-194.

Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Schöning B, Glöckner F, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. 1998. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med* 4(7):808-813.

- Wüst S, Federenko IS, van Rossum EF, Koper JW, Hellhammer DH. 2005. Habituation of cortisol responses to repeated psychosocial stress-further characterization and impact of genetic factors. *Psychoneuroendocrinology* 30(2):199-211.
- Wüst S, Federenko IS, van Rossum EF, Koper JW, Kumsta R, Entringer S, Hellhammer DH. 2004. A psychobiological perspective on genetic determinants of hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity. *Ann N Y Acad Sci* 1032:52-62.
- Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. 2000. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health* 2:79-88.
- Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. 2012. Heart Rate Variability Today. *Prog Cardiovasc Dis* 55(3):321-331.
- Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Srinivasan K, Weinberg P. 1993. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: A study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 46(1):89-103.
- Yerkes RM, Dodson JD. 1908. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit formation. *J Comp Neurol Psychol* 18:459-482.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148(2):209-214.
- Zdanov A, Schalk-Hihi C, Gustchina A, Tsang M, Weatherbee J, Wlodawer A. 1995. Crystal structure of interleukin-10 reveals the functional dimer with an unexpected topological similarity to interferon gamma. *Structure* 3(6):591-601.
- Zdanov A, Schalk-Hihi C, Wlodawer A. 1996. Crystal of human interleukin-10 at 1.6 Å resolution and a model of a complex with its soluble receptor. *Protein Sci* 5(10):1955-1962.

Ziegler C, Richter J, Mahr M, Gajewska A, Schiele MA, Gehrman A, Schmidt B, Lesch KP, Lang T, Helbig-Lang S, Pauli P, Kircher T, Reif A, Rief W, Vossbeck-Elsebusch AN, Arolt V, Wittchen HU, Hamm AO, Deckert J, Domschke K. 2016. MAOA gene hypomethylation in panic disorder-reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Transl Psychiatry* 6:e773.

Ziegler MG. 2012. Psychological stress and the autonomic nervous system. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR (Eds) *Primer on the Autonomic Nervous System*. 3rd ed. Academic Press, London, Waltham, San Diego, S. 291-293.

Zimmermann U, Spring K, Kunz-Ebrecht SR, Uhr M, Wittchen HU, Holsboer F. 2004. Effect of ethanol on hypothalamic-pituitary-adrenal system response to psychosocial stress in sons of alcohol-dependent fathers. *Neuropsychopharmacology* 29(6):1156-1165.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen Menschen danken, die zum Gelingen des Projekts „Doktorarbeit“ beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt für die Gelegenheit der wissenschaftlichen Bearbeitung dieses vielseitigen Themas, die vielen wertvollen Tipps, Hinweise und konstruktive Kritik bei der Datenerhebung und im Prozess des Schreibens sowie ihre unendliche Geduld.

Ich danke allen Mitarbeitern und Doktoranden der Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, die zu einem reibungslosen Ablauf der Patienten- und Probandentestungen beigetragen haben. Danke insbesondere an und für die unzähligen gemeinsamen Arbeitsstunden bei der Erhebung, Aufbereitung und Auswertung der Daten. Vielen Dank für eure motivierenden Worte und eure Menschlichkeit.

Besonders danken möchte ich für ihre Unterstützung und geduldigen Erklärungen bei der statistischen Auswertung der Daten.

Danke an alle Labormitarbeiter des Universitätsklinikums Dresden und des Instituts für Biopsychologie der Technischen Universität Dresden, vor allem , die Lösungen für alle großen und kleinen Probleme bei der Auswertung der Laborproben gefunden haben.

Zu guter Letzt möchte ich ganz herzlich meinen Eltern danken, die mir in allen Höhen und Tiefen des Medizinstudiums und bei der Bearbeitung des Promotionsthemas bestmöglich den Rücken freigehalten und mich in den richtigen Momenten auch einmal auf andere Gedanken gebracht haben.

Lebenslauf

In der elektronischen Version der Dissertation ist der Lebenslauf nicht enthalten.