

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

Vergleich der Effekte eines Herzratenvariabilitäts-Biofeedbacktrainings mit einem
Pseudo-Biofeedbacktraining auf das pro-entzündliche Zytokin Interleukin-1beta bei
Patient*innen mit Panikstörung

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

Vorgelegt von

Sophia Syma Reutter
aus Ludwigshafen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 14. Oktober 2024

Meiner Familie.

Abkürzungsverzeichnis _____

Abbildungsverzeichnis _____

Tabellenverzeichnis _____

Einleitung _____ **1**

Theoretischer Hintergrund _____ **3**

1.1 Die Panikstörung _____ **3**

1.1.1 Klassifikation und Symptomatik _____ 3

1.1.2 Epidemiologie und Verlauf _____ 6

1.1.3 Ätiologie und mögliche Entstehungshypothesen _____ 7

1.2 Psychoneuroendokrinologische und immunologische Entstehungshypothese _____ **14**

1.2.1 Die pathophysiologische Rolle der Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden – Achse (HPA – Achse) _____ 15

1.2.1.1 *Physiologische Steuerung, Regulation und Funktion der HPA – Achse* _____ 15

1.2.1.2 *Pathologisch veränderte Aktivität der HPA – Achse bei Patienten mit Panikstörung* _____ 18

1.2.2 Die pathophysiologische Rolle des autonomen Nervensystems (ANS) _____ 19

1.2.2.1 *Funktionelle Anteile des ANS und dessen Einfluss auf die Herzratenvariabilität* _____ 19

1.2.2.2 *Funktionelle Veränderung des ANS bei Patienten mit Panikstörung* _____ 22

1.2.3 Die pathophysiologische Rolle immunologischer Prozesse _____ 22

1.2.3.1 *Immunologische Grundlagen und das immunologische Gedächtnis* _____ 23

1.2.3.2 *Die physiologische Bedeutung der Zytokine* _____ 25

1.2.3.3 *Veränderungen immunologischer Prozesse und physiologischer Zytokinprofile bei Patienten mit Panikstörung* _____ 26

1.2.4 Physiologische Wechselwirkungen zwischen Nervensystem, HPA – Achse und Immunsystem sowie deren pathophysiologische Relevanz _____ 27

1.3 Therapeutische Ansätze zur Behandlung der Panikstörung _____ **32**

1.3.1 Medikamentöse Therapieansätze _____ 32

1.3.2 Verhaltenstherapeutische Ansätze _____ 32

1.3.3 Herzratenvariabilitäts – Biofeedback – Training (HRV-Biofeedback) als Strategie zur Behandlung der Panikstörung _____ 33

1.3.3.1 *Wirkmechanismus des HRV-Biofeedback* _____ 33

1.3.3.2 *Darstellbare HRV-Parameter und deren Interpretation* _____ 35

1.3.3.3 *Aktuelle Studienlage zur therapeutischen Wirksamkeit von HRV-Biofeedback* _____ 39

Ableitung der Fragestellung	41
Material und Methoden	43
1.4 Studiendesign und Ablauf	43
1.4.1 Studiendesign	43
1.4.2 Studienablauf	43
1.5 Die Stichprobe	45
1.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien	45
1.5.1.1 Einschlusskriterien	45
1.5.1.2 Ausschlusskriterien	45
1.5.2 Stichprobenbeschreibung	46
1.6 Erhebungsinstrumente und Messparameter	49
1.6.1 Psychometrische Tests	49
1.6.1.1 Das Strukturierte klinische Interview für DSM IV (SKID-I)	49
1.6.1.2 Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)	49
1.6.1.3 Angstsensitivitätsindex (ASI)	50
1.6.1.4 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)	50
1.6.1.5 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV)	50
1.6.1.6 Fragebogen zur Erfassung des motorischen Funktionsstatus (FFB-Mot)	51
1.6.1.7 Herzangstfragebogen	51
1.6.1.8 State-Trait-Angstinventar (STAI)	52
1.6.2 HRV-Messungen	52
1.6.3 Zytokin-Konzentrationen	53
1.7 Statistische Auswertung	54
1.7.1 Datenaufbereitung	54
1.7.1.1 Psychische Charakteristika der Stichprobe	54
1.7.1.2 HRV-Parameter	54
1.7.1.3 Interleukin-1 β	55
1.7.2 Datenauswertung	55
Ergebnisse	57
1.8 Psychische Charakteristika der Stichprobe	57
1.9 HRV-Parameter	58
1.10 Zytokin-Konzentration IL-1β	60

1.11	Zusammenhänge zwischen Ruhe-HRV-Parameter, Zytokin-Konzentration IL-1β und der Symptomschwere	61
1.12	Ergebnisse der Hypothesen	62
1.12.1	Unterschiedshypothese H _{U1}	62
1.12.2	Unterschiedshypothese H _{U2}	63
1.12.3	Unterschiedshypothese H _{U3}	63
1.12.4	Zusammenhangshypothese H _Z	64
	Diskussion	65
1.13	Ergebnisdiskussion	65
1.13.1	Ergebniszusammenfassung	65
1.13.2	Verringerung der Schwere panikbedingter und depressiver Symptome	65
1.13.3	HRV-Parameter	66
1.13.3.1	Vergleich mit Normwerten	66
1.13.3.2	Veränderung von HRV-Parametern innerhalb der Gruppen	67
1.13.4	IL-1 β -Konzentration	68
1.13.5	Zusammenhänge zwischen Ruhe-HRV-Parameter, Zytokin-Konzentration IL-1 β und der Symptomschwere	69
1.14	Methodendiskussion	70
1.14.1	Stichprobe	70
1.14.2	HRV-Messung	71
1.14.3	Zytokinmessung	72
1.15	Klinische Implikationen	73
1.16	Schlussfolgerung und Ausblick	74
	Zusammenfassung	76
	Literaturverzeichnis	78
	Anhang	97
1.17	ANOVA – Ergebnisse der psychometrischen Daten	97
1.18	ANOVA – Ergebnisse der HRV-Parameter	98
1.19	Arbeitsanweisungen High Sensitivity ELISA	99
	Danksagung	115
	Tabellarischer Lebenslauf	116

Abkürzungsverzeichnis

A

ACQ.....	<i>Agoraphobic Cognitions Questionnaire</i>
ACTH.....	<i>Adrenokortikotropes Hormon</i>
AKV.....	<i>Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung</i>
ANS.....	<i>Autonomes Nervensystem</i>
APC.....	<i>Antigenpräsentierende Zellen</i>
ASI.....	<i>Angstsensitivitätsindex</i>

B

BDI-II.....	<i>Becks-Depressionsinventar-II</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
BSQ.....	<i>Body Sensation Questionnaire</i>

C

COPD.....	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CRH.....	<i>Corticotropin-Releasing-Hormon</i>
CRP.....	<i>C-reaktives Protein</i>
CSF.....	<i>Kolonie-stimulierende Faktoren</i>

D

DSM-IV.....	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage</i>
-------------	--

E

EKG.....	<i>Elektrokardiogramm</i>
----------	---------------------------

F

FFB-Mot.....	<i>Fragebogen zum motorischen Funktionsstatus</i>
--------------	---

G

GIT.....	<i>Gastrointestinaltrakt</i>
----------	------------------------------

H

HAF.....	<i>Herzangstfragebogen</i>
HF.....	<i>Hochfrequenzband</i>
HPA-Achse.....	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</i>
HRV.....	<i>Herzratenvariabilität</i>
HRV-BF.....	<i>Herzratenvariabilitäts-Biofeedback</i>

I

ICD-11*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11. Revision*

K

KVT *Kognitive Verhaltenstherapie*

L

LF*Niedrigfrequenzband*

M

MHC*Haupthistokompatibilitätskomplex*

MI*Mobilitätsinventar*

N

NPV *Nucleus paraventricularis*

NTS..... *Nucleus tractus solitarii*

P

PAG*Periaquäduktales Grau*

PAS..... *Panik-und Agoraphobieskala*

PNN50.....*Prozentsatz der Intervalle mit > 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall*

PNS *Parasympathisches Nervensystem*

PTBS.....*Posttraumatische Belastungsstörung*

R

RMSSD *Quadratischer Mittelwert der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle*

RSA.....*Respiratorische Sinusarrhythmie*

S

SDNN *Standardabweichung der RR-Intervalle*

SKID-I*Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV*

SNRI *Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer*

SNS *Sympathisches Nervensystem*

SSRI..... *Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren*

STAI *State-Trait-Angstinventar*

T

TP*Gesamtleistung*

V

VLF*Sehr niedriges Frequenzband*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung des psychophysiologischen Modells (Quelle: In Anlehnung an Ehlers & Margraf (56))	9
Abbildung 2: Vulnerabilitäts-Stress-Modell psychischer Störungen (Quelle: in Anlehnung an Wittchen & Hoyer (57))	11
Abbildung 3: Gegenseitige Beeinflussung von Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, peripherem Nervensystem, zentralem Nervensystem und Immunsystem (Quelle: eigene Abbildung)	15
Abbildung 4: Skizzierung des Studienablaufs	45
Abbildung 5: Mittelwert und Standardabweichung der SDNN – Werte von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)	59
Abbildung 6: Mittelwert und Standardabweichung der LF – Werte von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)	59
Abbildung 7: Mittelwert und Standardabweichung der TP – Werte von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)	59
Abbildung 8: Mittelwert und Standardabweichung der IL-1 β -Konzentration von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien nach ICD-11 (Quelle: In Anlehnung an In-Albon & Margraf; WHO (26, 31)).....	5
Tabelle 2: Diagnosekriterien der Panikstörung nach DSM-V (Quelle: American Psychiatric Association,(32))	5
Tabelle 3: Einteilung in Zytokinfamilien und deren Funktion (In Anlehnung an Gressner & Gressner (228)).....	25
Tabelle 4: Vermutete Funktion, biologische Effekte und Bedeutung ausgewählter Zytokine im ZNS (In Anlehnung an Müller (221)).....	30
Tabelle 5: Gebräuchliche Parameter für die HRV des Zeitbereichs (Quelle: Böckelmann & Sammito (196))	37
Tabelle 6: Gebräuchliche Parameter für die HRV des Frequenzbereichs (Quelle: Böckelmann & Sammito (196)).....	38
Tabelle 7: Gebräuchliche Parameter der HRV aus nichtlinearen Analysen (Quelle: Böckelmann & Sammito (196))	38
Tabelle 8: Soziodemographische Charakteristiken von Interventionsgruppe und aktiver Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T1	47
Tabelle 9: Psychometrische Charakteristiken von Interventions- und aktiver Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T1	48
Tabelle 10: Psychometrische Testergebnisse der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe vor und nach der Intervention	58
Tabelle 11: Herzfrequenz und HRV-Parameter der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe vor und nach der Intervention	60
Tabelle 12: Bonferroni korrigierte Spearman – Korrelation zwischen HRV-Parametern und Interleukin-Konzentration	61
Tabelle 13: Bonferroni-korrigierte Pearson-Korrelation zwischen HRV-Parametern und PAS	62
Tabelle 14: ANOVA – Ergebnisse der psychometrischen Daten	97
Tabelle 15: ANOVA – Ergebnisse der Herzfrequenz und HRV-Parameter	98

Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland gehören Angststörungen zu den am weitesten verbreiteten psychischen Erkrankungen. Die Panikstörung als Unterform der Angststörung ist hierbei eine der am häufigsten gestellten Diagnosen. Seit der Einführung des DSM-III zur operationalisierten Diagnostik im Jahr 1980 wurden zahlreiche internationale epidemiologische Studien durchgeführt, die fortlaufend hohe Prävalenzen für Agoraphobie und Panikstörung aufwiesen (1).

Aufgrund der Gefahr der Chronifizierung, Phasen langer beruflicher Ausfälle sowie häufiger Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, durch Notarzteinsätze und Diagnostik in Notaufnahmen, handelt es sich bei der Angststörung um eine der bundesweit kostenintensivsten Erkrankungen (2). Die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems wird außerdem durch Komorbiditäten verstärkt (3).

Der genaue Pathomechanismus der Panikstörung ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft noch nicht gänzlich erforscht. Am wahrscheinlichsten ist jedoch das Auftreten einer Panikstörung durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren bedingt. So spielen beispielsweise eine vorbestehende genetische Vulnerabilität, neurobiologische Faktoren sowie individuelle Umweltfaktoren und Bewältigungsmechanismen eine Rolle (4). Stressinduzierte Veränderungen des Immunsystems, die eine systemische Inflammation zur Folge haben, scheinen ebenfalls bei der Pathophysiologie der Panikstörung von Bedeutung zu sein (5-10).

Während in neueren Studien der Einfluss von Neuroinflammation als Mitauslöser von Paniksymptomen diskutiert wird (10, 11), verstehen andere Forschenden den nachweisbaren Entzündungszustand bei Patient*innen mit Panikstörung als Reaktion des Systems auf eine vorliegende autonome Dysbalance (10). Diese zeigt sich in einer erniedrigten Herzratenvariabilität (HRV) (12-16). Ohne die Gegenwirkung des parasympathischen Nervensystems (PNS) führt eine kontinuierliche Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) zu einem Anstieg des Katecholamin- und Abfall des Acetylcholin-Spiegels (17). Dies hat wiederum einen Anstieg der Konzentration proinflammatorischer Zytokine zur Folge (18).

In mehreren experimentellen und klinischen Studien konnten derartige reziproke Beziehungen zwischen inflammatorischen Prozessen und dem autonomen Nervensystem festgestellt werden (19-23). Als mögliche Behandlungsmethoden zur Unterdrückung der Inflammation kommen pharmakologische und nicht-pharmakologische Ansätze infrage, die zum einen die Aktivität des SNS dämpfen und zum anderen das PNS aktivieren. Infolgedessen könnte sich Herzratenvariabilitäts-Biofeedback (HRV-BF) bei Patient*innen mit Panikstörung, über die Stimulation des Nervus vagus und seiner anti-entzündlichen Effenzen, positiv auf Zytokin-Konzentration, Symptomstärke und HRV auswirken.

Theoretischer Hintergrund

1.1 Die Panikstörung

1.1.1 Klassifikation und Symptomatik

Krankheiten im Bereich der Psychosomatik und Psychiatrie können durch zwei unterschiedliche Systeme klassifiziert werden. Dabei handelt es sich zum einen um die ‚Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme‘ (ICD-11.; vgl. Tabelle 1), die der Verschlüsselung von Krankheiten aller medizinischer Fachbereiche dient und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben wird. Daneben hat sich das ‚Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders‘ (DSM-V, vgl. Tabelle 2) der American Psychiatric Association (APA) speziell zur Einteilung psychosomatischer und psychiatrischer Krankheitsbilder etabliert.

Die Diagnose ‚Panikstörung‘ (DSM-V:300.01, ICD-11: 6B01) beschreibt das mindestens zweimalige Auftreten zeitlich begrenzter Attacken, die durch das Gefühl intensiver Angst und starken Unbehagens charakterisiert sind. Diese Attacken treten in der Regel plötzlich, für die Betroffenen unerwartet auf und können meist auf keinen konkreten, objektivierbaren Auslöser zurückgeführt werden (24).

Während einer Panikattacke kommt es zu psychischen und somatischen Symptomen (vgl. Tabelle 1 und 2). Ein Anfall dauert durchschnittlich zehn bis dreißig Minuten, aber in einzelnen Fällen wurde auch von länger andauernden Attacken berichtet (25). Nach DSM-V müssen vier der 13 genannten Symptomkomplexe auftreten, wobei es sich um drei kognitiv-emotionale und zehn somatische Symptome handelt (vgl. Tabelle 2).

Die im Anschluss an eine Attacke anhaltende Sorge bezüglich des Auftretens und der Bedeutung einer weiteren Panikattacke, gekoppelt an eine daraus folgende Verhaltensänderung der Betroffenen, ist ebenfalls ein Diagnosekriterium (26).

Diese antizipatorische Angst vor einem erneuten Panikanfall spiegelt sich bei manchen Patient*innen in einem ausgeprägten agoraphobischen Vermeidungsverhalten wider. So erscheinen Agoraphobie und Panikstörungen häufig gemeinsam.

Die Agoraphobie (ICD 11: 6B02, DSM V: 300.22) ist definiert als das Auftreten von Ängsten als Reaktion auf verschiedene Situationen, in denen entweder keine Hilfe verfügbar ist oder die nicht unmittelbar verlassen werden können (26). Von Agoraphobie (ICD 11: 6B02, DSM V:

300.22) Betroffene vermeiden beispielsweise große Menschenmengen, öffentliche Verkehrsmittel oder Kaufhäuser. Aufgrund dieser Vermeidungstaktik kommt es zu weiteren Einschränkungen im täglichen Leben, wodurch komorbide Störungen begünstigt werden (27). Hier sind insbesondere Depressionen, andere Angststörungen sowie Substanzmissbrauch zu nennen (27), aber auch körperliche Erkrankungen scheinen häufiger aufzutreten (28).

Um neben der Panikstörung eine Agoraphobie diagnostizieren zu können, müssen die genannten Symptome über mehrere Monate anhalten und zu erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag der Betroffenen führen (26). Gemäß DSM-V wird zwischen erwarteten und unerwarteten Panikattacken unterschieden. Bei erwarteten Panikattacken gibt es im Vorfeld einen Auslöser, wie z. B. einen Unfall, einen Aufenthalt an bestimmten Orten bei gleichzeitig vorliegender Agoraphobie oder auch den Konsum von Amphetaminen und anderen stimulierenden Substanzen. Deshalb muss vor der Diagnosestellung eine andere psychische Erkrankung sowie Substanzmissbrauch als Ursache der Panikanfälle ausgeschlossen werden (29, 30).

Nach DSM-V werden Panikstörung (300.01) und Agoraphobie (300.22) getrennt mit jeweils eigenem Diagnoseschlüssel klassifiziert. Während im ICD-10 die Diagnose ‚Agoraphobie‘ noch priorisiert wurde und ein von beiden Störungsbildern Betroffener die Diagnose ‚Agoraphobie mit Panikstörung‘ (F40.01) erhielt, können im ICD-11 die beiden Störungsbilder gleichzeitig diagnostiziert werden (Panikstörung: 6B01; Agoraphobie: 6B02). Zusätzlich wurde im ICD-11 ein Diagnoseschlüssel für Panikattacken (MB23.H) eingeführt. Dies ermöglicht die Kodierung von Panikattacken als Zusatzdiagnose im Rahmen anderer psychischer Erkrankungen, wenn die Diagnosekriterien der Panikstörung nicht erfüllt werden (26).

Tabelle 1: Diagnosekriterien nach ICD-11 (Quelle: In Anlehnung an In-Albon & Margraf; WHO (26, 31))

ICD-11, Panikstörung (6B01)

-
- I. 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. Die Panikstörung ist gekennzeichnet durch anhaltende Besorgnis über das Wiederauftreten weiterer Panikattacken und kann zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten führen. Hierdurch kommt es zu erheblichen Beeinträchtigungen persönlicher, familiärer, sozialer, schulischer oder anderer Funktionsbereiche.
- II. 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.
- III. Ein Panikanfall kann folgenden charakteristischen Symptome zeigen:
- 1) Palpitationen oder erhöhte Herzfrequenz
 - 2) Schweißausbrüche
 - 3) Fein- oder grobschlägiger Tremor
 - 4) Atembeschwerden, Kurzatmigkeit
 - 5) Beklemmungsgefühl
 - 6) Thoraxschmerzen und –missempfindungen
 - 7) Nausea oder abdominelle Missempfindungen
 - 8) Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit
 - 9) Schüttelfrost oder Hitzewallungen
 - 10) Parästhesien in den Extremitäten
 - 11) Derealisation oder Depersonalisation
 - 12) Angst vor Kontrollverlust, verrückt zu werden oder „auszuflippen“
 - 13) Angst zu sterben
-

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Panikstörung nach DSM-V (Quelle: American Psychiatric Association, (32))

DSM V, Panikstörung (DSM-V: 300.01)

-
- I. Wiederkehrende unerwartete Panikattacken. Eine Panikattacke ist charakterisiert durch einen abrupten Anstieg intensiver Angst oder Unbehagens. Die Attacke erreicht innerhalb von Minuten ihren Höhepunkt. Während dieser Zeit müssen vier oder mehr der folgenden Symptome auftreten:
- 1) Palpitationen, Tachykardie
 - 2) Schwitzen
 - 3) Zittern
 - 4) Kurzatmigkeit
 - 5) Erstickungsgefühl
 - 6) Brustschmerzen
 - 7) Übelkeit, Magen-Darm Beschwerden
 - 8) Schwindel, Benommenheit
 - 9) Schüttelfrost oder Hitzegefühl
 - 10) Parästhesien
 - 11) Derealisation, Depersonalisation
 - 12) Angst die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
 - 13) Angst zu sterben
- II. Auf mindestens eine Attacke folgt eine mindestens ein Monat anhaltende Sorge über:
- 1) weitere Panikattacken und deren Folgen
 - 2) eine schädliche Verhaltensänderung in Reaktion auf die Attacke, mit dem Ziel weitere Attacken zu vermeiden (Vermeidungsverhalten)
- III. Die Attacke kann nicht auf die physiologischen Wirkungen einer Substanz (Drogen, Medikamente) oder eine andere Erkrankungen (Hyperthyreose, Herz-Lungen-Erkrankungen) zurückgeführt werden.
- IV. Die Störung lässt sich nicht besser durch eine andere psychische Störung erklären
-

1.1.2 Epidemiologie und Verlauf

In der Bundesrepublik Deutschland zählen Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Die Panikstörung als Unterform der Angststörung gehört hierbei zu einer der am häufigsten gestellten Diagnosen. Seit im Jahr 1980 der DSM-III zur operationalisierten Diagnostik eingeführt wurde, sind zahlreiche epidemiologische Studien in unterschiedlichen Ländern durchgeführt worden, die fortlaufend hohe Prävalenzen für Agoraphobie und Panikstörung aufwiesen (1).

Die Lebenszeitprävalenz für Panikstörungen schwankt zwischen 0,5 % und 4,7 % (Median 2,1 %), für die Agoraphobie werden höhere Werte zwischen 0,9 % und 7,8 % (Median 2,3 %) angegeben (33). Noch deutlich häufiger sind singulär auftretende Panikattacken, die nicht alle Diagnosekriterien der Panikstörung erfüllen. Je nach Methode und untersuchter Stichprobe wurden hier Lebenszeitprävalenzen von 15-30 % publiziert (34). Der Median des Ersterkrankungsalters liegt bei 24 Jahren, die meisten Betroffenen erkranken zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten Lebensjahr (27).

Bei Frauen tritt die Erkrankung etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern (34).

Die Diagnose ‚Panikstörung‘ wird häufig erst nach zahlreichen somatischen Untersuchungen gestellt (35). Die Erkrankung hat einen ungünstigen Verlauf. So zeigten in einer deutschen Studie nach sieben Jahren nur 14,3 % der Teilnehmenden eine Spontanremission (36).

Bei etwa 39 % der Männer und 65 % der Frauen, die sich zuvor in Remission befanden, traten innerhalb von drei Jahren erneut Panikattacken auf (37).

Aufgrund der Gefahr der Chronifizierung, Phasen langer beruflicher Ausfälle sowie häufiger Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, durch Notarzteinsätze und Diagnostik in Notaufnahmen, handelt es sich bei der Angststörung um eine der kostenintensivsten Erkrankungen bundesweit (2). Verstärkt wird die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch Komorbiditäten (3). So kommt es bei Patient*innen mit Panikstörung im Vergleich zu Gesunden vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen. Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung erhöht sich um etwa das Doppelte (38-40). Zudem treten mehr Myokardinfarkte auf und es liegt eine deutlich erhöhte Gesamtmortalität vor (40).

Daneben leidet mehr als die Hälfte der Betroffenen unter mindestens einer weiteren Störung des psychiatrischen Formenkreises, wobei es sich am häufigsten um affektive

Störungen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen und Substanzabhängigkeiten handelt (41-43). Panikattacken gelten daher als Prädiktor für später auftretende psychische Erkrankungen (41, 44). Bei etwa 80 % der Betroffenen lassen sich der Panikstörung vorausgehende belastende Lebensereignisse finden. Hierzu gehören schwere Erkrankungen, der Tod nahestehender Personen, aber auch Schwangerschaft oder Geburt (34). Neben diesen belastenden Lebensereignissen zählen auch Probleme innerhalb sozialer Beziehungen zu den Risikofaktoren. Ein Zusammenhang mit dem beruflichen Status oder der sozialen Schicht konnte nicht gefunden werden (34).

1.1.3 Ätiologie und mögliche Entstehungshypothesen

Der genaue Pathomechanismus der Panikstörung ist nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft noch nicht gänzlich erforscht. Am ehesten ist das Auftreten einer Panikstörung durch das Zusammenwirken mehrere Faktoren erklärbar. So spielen beispielsweise eine vorbestehende genetische Vulnerabilität, neurobiologische Faktoren sowie individuelle Umweltfaktoren und Bewältigungsmechanismen eine Rolle (4). Es handelt sich demnach um ein multifaktorielles Geschehen. In der Literatur lassen sich mehrere Modellvorstellungen und Erklärungsansätze finden, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

Lerntheoretische Modelle

Viele aktuelle lerntheoretische Modelle stützen sich auf die im Jahr 1949 erstmals beschriebene Zwei-Faktoren-Theorie nach Mowrer (45). Dieses Modell bedient sich der Prinzipien der operanten und klassischen Konditionierung und versucht, diese miteinander zu verbinden. Wenn ein unkonditionierter, aversiver Reiz, der eine unkonditionierte Reaktion, wie zum Beispiel Angst, hervorruft, mehrfach in zeitlichem Zusammenhang mit einem neutralen Stimulus wirksam wird, dann kann dies dazu führen, dass der zunächst neutrale Stimulus zu einem konditionierten Stimulus wird und im Folgenden auch eine konditionierte Reaktion auslöst. Auf diese Weise können primär neutrale Reize durch Konditionierung Angstreaktionen auslösen (46). Im nächsten Schritt kommt es durch bestimmte Verhaltensweisen, wie Vermeidung oder Flucht, zu einer negativen Verstärkung. Die gefürchtete aversive konditionierte Reaktion bleibt aus, wodurch wiederum das Vermeidungsverhalten verstärkt wird (46). Auf der Basis dieses Modells besteht der

therapeutische Ansatz vor allem in der Konfrontation mit der angstauslösenden Situation (47).

An dieser Theorie wird jedoch kritisiert, dass anhand des Modells nicht erklärbar ist, weshalb manche Reize (z. B. Schlangen) häufiger Phobien auslösen als andere. Nach der sogenannten „Preparedness-Theorie“ von Seligmann (48) handelt es sich hier um Reize, die im Rahmen der Evolution eine größere Gefahr für den Menschen darstellten und dadurch ein höheres Potenzial besitzen, phobische Ängste auszulösen. Allerdings kann sich nicht jeder Betroffene im Nachhinein an eine konkrete Lernsituation erinnern und nur Einzelne entwickeln nach dem Erleben einer ängstigenden Situation tatsächlich eine Phobie (45).

Diese Faktoren werden im modernen lerntheoretischen Modell von White und Barlow (49) berücksichtigt. Diese gehen von einer Konditionierung aus, die durch psychologische, biologische und psychosoziale Vulnerabilität begünstigt wird. So kann das in jungen Jahren erlebte Gefühl von Unkontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit zu einer psychologischen Vulnerabilität führen. Biologische Vulnerabilität beinhaltet die Prädisposition, ängstlich auf schwierige Lebensereignisse zu reagieren und diese negativ zu bewerten. Es handelt sich hier allerdings nur um eine Veranlagung, die im Zusammenhang mit zusätzlichen Stressoren zu einer Panikstörung führen kann (43).

Ein weiterer Vulnerabilitätsfaktor sind spezifische psychosoziale Lernerfahrungen durch operantes Lernen und Modelllernen (43). So scheinen Kinder von Panikpatient*innen die Umgangsweise mit Ängsten und die Bewertung von angstrelevanten Symptomen teilweise von ihren Eltern zu übernehmen. Denn sie interpretieren panikrelevante Symptome signifikant häufiger als bedrohlich (50, 51).

Kognitive und psychophysiologische Modelle

Als Reaktion auf die früheren Modelle der Panikstörung, in denen nur die biologische Pathogenese berücksichtigt wurde, entwickelten verschiedene Forscher psychophysiologische und kognitive Modellvorstellungen. Hierbei besteht die Grundannahme darin, dass Panikattacken durch körperliche Empfindungen, deren Verknüpfung mit Gefahr und einer daraus resultierenden Angstreaktion entstehen (52). Als Modell dient häufig der Teufelskreis der Angst. Demnach werden durch unspezifische internale und externale Reize physiologische Veränderungen provoziert. Wenn es zu einer

bewussten Wahrnehmung und Fehlinterpretation dieser Symptome als bedrohlich kommt, dann werden weitere körperliche Reaktionen ausgelöst (52). Dieser Kreislauf kann durch kontinuierliche positive Rückkopplung eine Panikattacke auslösen. Unterschiedlichste Substanzen, wie Alkohol, Koffein oder andere Drogen, aber auch große Menschenmengen, fehlende Fluchtmöglichkeiten oder alltägliche Situationen, z. B. der Besuch eines Kaufhauses, können als externe Stimuli fungieren. Als interne Stimuli werden somatische Veränderungen, wie Herzklopfen, Schweißausbrüche und Schwindel, sowie kognitive Prozesse, wie Konzentrationsschwierigkeiten oder Gedankenkreisel, angesehen (52).

Die Assoziation von kognitiven und körperlichen Empfindungen mit Gefahr ist bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu anderen Angststörungen stärker ausgeprägt (53, 54). Zudem entstehen bei diesen Patienten häufig Erwartungsängste vor weiteren Panikattacken(55). Gemäß dem psychophysiologischen Modell kann ein derartiger sich aufschaukelnder Prozess durchbrochen werden. Zum einen werden langsam ablaufende negative Rückkopplungsprozesse, wie Habituation und Ermüdung, wirksam und zum anderen können individuelle Bewältigungsmechanismen, z. B. Atemtechniken, Ablenkung durch externe Reize und kognitive Neubewertung, zum Sistieren der Symptomatik führen (25) (vgl. Abbildung 1).

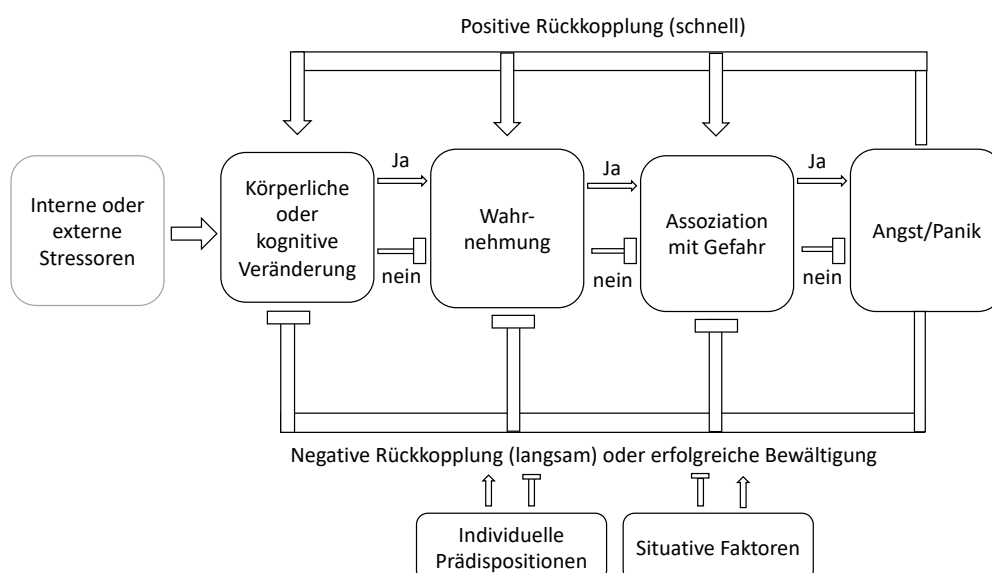


Abbildung 1: Graphische Darstellung des psychophysiologischen Modells (Quelle: In Anlehnung an Ehlers & Margraf (56))

Das Diathese-Stress Modell

Seit den 1970er-Jahren beinhalten die meisten Paradigmen einen biopsychosozialen Ansatz, der in verschiedenen Modellen als Vulnerabilitäts-Stress-Modell oder auch Diathese-Stress-Modell bezeichnet wird (vgl. Abbildung 2). Dieses Modell beruht auf der Annahme, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines Individuums, psychisch zu erkranken, aus dem Verhältnis von protektiven Faktoren auf der einen Seite und dispositionellen Vulnerabilitäten auf der anderen Seite ergibt (57).

Unter dem Begriff ‚Vulnerabilität‘ wird dabei die individuelle Disposition eines Individuums verstanden, in einer Anforderungssituation in bestimmter Weise auf sozialer, biologischer und psychologischer Ebene zu reagieren. Die Disposition kann dabei sowohl psycho-sozial angeeignet als auch genetisch bedingt sein, wobei in der Regel beide Pfade eine Rolle spielen (57). Die Vulnerabilität umfasst somit alle erlernten und angeborenen Anfälligkeiten eines Individuums, die zu einer erhöhten Verletzlichkeit und dem daraus resultierenden Auftreten einer Störung führen könnten.

Im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Modells werden unter dem Begriff ‚Stress‘ alle Anforderungssituationen subsumiert, die ein Individuum auf sozialer, psychologischer und biologischer Ebene bewältigen muss. Hierunter können sowohl langandauernde Belastungsbedingungen als auch akut auftretende kritische Lebensereignisse fallen. Auch Belastungen, die subjektiv nicht wahrgenommen werden, aber einen Anstieg des Stresshormonspiegels zur Folge haben, können relevant sein (57).

Neben der Vulnerabilität und den Stressoren spielen auch protektive Faktoren und Risikofaktoren eine Rolle. Risikofaktoren stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung der Vulnerabilität und beeinflussen daher den Outcome negativ. Dahingegen erhöhen protektive Faktoren die Bewältigungskompetenz und tragen daher zu einem besseren Outcome bei. Meist werden protektive Faktoren mit dem Begriff ‚Resilienz‘ in Verbindung gebracht.

Dabei handelt es sich um die Fähigkeit eines Individuums, sich ungünstigen Lebensbedingungen anzupassen und diese proaktiv positiv zu beeinflussen. Insbesondere stabile soziale Beziehungen scheinen resilienzsteigernd wirksam zu werden (57).

Bei Auftreten eines Missverhältnisses zwischen protektiven Faktoren und Stressoren sowie einer individuellen Vulnerabilität kann es bei Überschreiten eines Schwellenwertes zum Krankheitsausbruch oder zur Symptombildung kommen (57).

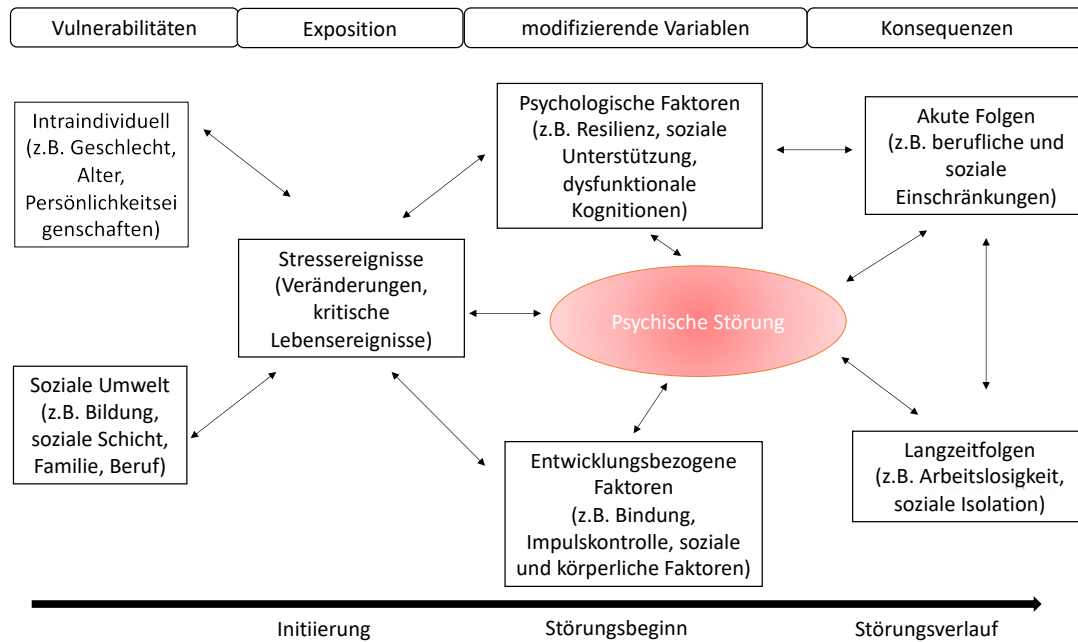


Abbildung 2: Vulnerabilitäts-Stress-Modell psychischer Störungen (Quelle: in Anlehnung an Wittchen & Hoyer (57))

Neuroanatomische Modelle der Panikstörung

Im Jahr 1989 veröffentlichten Gorman et al. die neuroanatomische Hypothese zur Entstehung der Panikstörung um die Wirksamkeit sowohl medikamentöser als auch verhaltenstherapeutischer Interventionen zu erklären (58). Laut dieser Hypothese geht eine Panikattacke ursprünglich vom Hirnstamm aus. Dieser ist Teil eines Netzwerks, das über die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin kommuniziert. Der Hippocampus integriert neue Reize in bekannte Erfahrungsmuster und kann somit eine vom Hirnstamm ausgelöste Angstreaktion hemmen. Gleichzeitig begünstigen aktivierte orbitofrontale Areale phobisches Vermeidungsverhalten, da sie für die Planung komplexer Handlungsmuster zuständig sind (59). Medikamentöse Behandlungen normalisieren die Hirnstammaktivität, während Verhaltenstherapien den hemmenden Einfluss kortikaler Zentren stärken (59).

Veränderungen in der respiratorischen und kardialen Reaktivität bei Panikstörungspatient*innen untermauern diese Theorie (60, 61).

Mit neuen Erkenntnissen aus der Hirnforschung, insbesondere basierend auf Tiermodellen überarbeiteten Gorman et al. ihr Modell und veröffentlichten im Jahr 2000 eine aktualisierte Hypothese. Sie stellten fest, dass die Amygdala und nicht der Hirnstamm das Zentrum des neuronalen Netzwerks bildet, das Angstreaktionen steuert. Die Amygdala bewertet

sensorische Reize und kann über den Hypothalamus und Hirnstamm Angstreaktionen auslösen (63, 64). Afferenzen von Hippocampus und präfrontalem Kortex wirken hemmend auf die Amygdala und modulieren so Angstreaktionen. Zusätzlich sind Strukturen des limbischen Systems, wie das Cingulum, der Hippocampus und die Inselrinde, in dieses Angstnetzwerk integriert (62).

Fehlgeleitete Aktivierungen dieses Netzwerks können zu Panikattacken führen (63). Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) bestätigte die Bedeutung der Amygdala bei Panikstörungen, indem sie eine gesteigerte Aktivität bei Konfrontation mit angstbehafteten Stimuli und während konditionierter Angstreaktion zeigte (64). Besonders bei spontan auftretenden Panikattacken wurde eine vermehrte Aktivität der rechten Amygdala beobachtet (65, 66). Die Dominanz der rechten Hemisphäre in der Verarbeitung negativer Emotionen könnte diese Seitendifferenz erklären (67-69). Die rechte Amygdala scheint primär erworbene Angst zu verarbeiten, während die linke Amygdala eher für angeborene Angst zuständig ist (68, 70). Strukturelle MRT-Studien zeigten eine rechtsseitig betonte Verminderung des Amygdala-Volumens bei Patient*innen mit Panikstörung (71-73).

In experimentellen Studien konnten bei diesen Patient*innen auch durch chemische Substanzen, wie Katecholamine, Laktat und Kohlenstoffdioxid, Panikattacken provoziert werden (74). Die Gabe panikogener Substanzen aktiviert das gesamte Angstnetzwerk, was die Heterogenität der Wirkstoffe bei verschiedenen Individuen erklärt. Patienten mit Panikstörung zeigen wahrscheinlich eine konditionierte Sensibilisierung dieses Netzwerks (62).

Genetische Einflussfaktoren

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung einer Panikstörung ist bereits länger bekannt (75, 76). Insgesamt wird eher von einer unspezifischen Risikoerhöhung durch das Zusammenwirken multipler Gene ausgegangen (77). Eine familiäre Häufung mit erhöhtem Risiko bei erstgradig Verwandten ist nachweisbar (78), wobei hier die Prävalenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist (79). Mittlerweile gibt es erste molekulargenetische Untersuchungsergebnisse mit positiven Assoziationen zwischen Kandidat*innengen und dem Auftreten einer Panikstörung, die im Rahmen von Kopplungs-

und Assoziationsstudien nachgewiesen werden konnten. So bestehen beispielsweise Assoziationen mit dem Transmembranprotein 132D kodierenden Gen, dem Gen der Catechol-O-Methyltransferase, Genen der Monoaminoxidase A, Genen verschiedener Serotonin-Rezeptoren und dem Gen des Neuropeptid S-Rezeptors (80). Außerdem scheinen bestimmte mit Interleukin-10 assoziierte Gene bei Frauen die Manifestation einer Panikstörung zu beeinflussen (81). Da derartige Suszeptibilitätsgene stets in einem Komplex von Gen-Umwelt- und Gen-Gen-Interaktionen wirken, wird deren alleiniger Einfluss bei einem Anteil von etwa einem Prozent an der Gesamtheritabilität als eher gering eingeschätzt (82). Insgesamt wird vermutet, dass der Anteil der Genetik bei der Entstehung einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie bei dreißig bis vierzig Prozent liegt (83).

Weitere in der Literatur diskutierte Risikofaktoren

Neben familiären Belastungen werden auch individuelle Umweltfaktoren (z. B. traumatische Erfahrungen oder Erziehung), Charaktereigenschaften (wie Neurotizismus, Angstsensitivität oder negative Affektivität) und Verhaltenshemmungen mit Panikstörungen in Verbindung gebracht (78). Auch Verzerrungen in der Informationsverarbeitung können eine Rolle spielen. So werden unspezifische Reize von den Betroffenen vermehrt als bedrohlich interpretiert. Diese Reize werden zudem verstärkt wahrgenommen und erinnert (78).

Das Konzept der Angstsensitivität ist ein weiteres Erklärungsmodell zur Entstehung von Panikstörungen. Die Angstsensitivität ist definiert als die Überzeugung, dass die Angst und die mit dieser in Verbindung stehenden Symptome zu einem langfristigen, die akute Angstattacke überdauernden Schaden des Individuums führen werden. Die individuelle Angstsensitivität wird sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Lernerfahrungen und andere Umwelteinflüsse beeinflusst (84). Sie gilt als Prädiktor für Panikanfälle, wie in Studien belegt werden konnte (85).

Auch der Verlust wichtiger Bezugspersonen und erlebte Trennungsangst in der Kindheit werden als Risikofaktoren für das Auftreten einer Panikstörung diskutiert. Bei teilweise widersprüchlichen Studienergebnissen ist weiterhin unklar, ob Trennungsangst als spezifischer Risikofaktor für die Entwicklung einer Panikstörung angesehen werden kann. Unbestritten ist jedoch, dass Trennungsangst einen allgemeinen Risikofaktor für die Entwicklung psychischer Störungen im Erwachsenenalter darstellt (43, 86-88).

Auch somatische Erkrankungen in der Kindheit können das Risiko der Entstehung einer Panikstörung im Erwachsenenalter erhöhen. So entwickelten junge Erwachsene, die in ihrer Kindheit an einer Atemwegserkrankung litten, signifikant häufiger eine Panikstörung. Ein Erklärungsmodell hierfür ist der Einfluss von Krankheitserfahrungen in der Kindheit auf die Interpretation von körperlichen Symptomen. Denn diese werden von den Betroffenen verstärkt negativ interpretiert und mit potenzieller Gefahr assoziiert (89).

1.2 Psychoneuroendokrinologische und immunologische Entstehungshypothese

Neben den bereits beschriebenen Entstehungshypothesen scheinen auch Veränderungen des Immunsystems, die eine systemische Inflammation zur Folge haben, eine Rolle bei der Pathophysiologie der Panikstörung zu spielen (5-10). Die Panikstörung und andere Angststörungen wurden häufig mit chronischem Stress assoziiert (90). Dieser führt zu Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) (91) und des autonomen Nervensystems (ANS) (92), wodurch wiederum systemische proinflammatorische Zustände begünstigt werden können (93). In der Folge kommt es zu einer Neuroinflammation (10).

In neueren Studien wird der Einfluss von Neuroinflammation als Mitauslöser von Paniksymptomen diskutiert (10, 11), da neuroinflammatorisch bedingte Veränderungen der Aktivität und Konnektivität von Schaltkreisen, die an der Angstausslösung beteiligt sind, festgestellt werden konnten (10, 11). Allerdings konnte nicht in allen Studien ein positiver Zusammenhang zwischen angstbasierten Symptomen und Entzündungsmarkern nachgewiesen werden (8). Dies lässt vermuten, dass noch weitere Faktoren bei der Aufrechterhaltung dieser Störungen eine Rolle spielen.

Um die Pathogenese der Panikstörung zu verstehen, ist es erforderlich, die einzelnen beteiligten Systeme und deren komplexe Interaktionen zu kennen (vgl. Abbildung 3). Diese befinden sich in einem sensiblen Gleichgewicht, das durch zahlreiche Feedbackschleifen reguliert wird. Krankheiten entstehen vermutlich dann, wenn dieses

Gleichgewicht gestört wird. Im Folgenden werden daher jedes System für sich und Interaktionen zwischen den Systemen betrachtet (94).

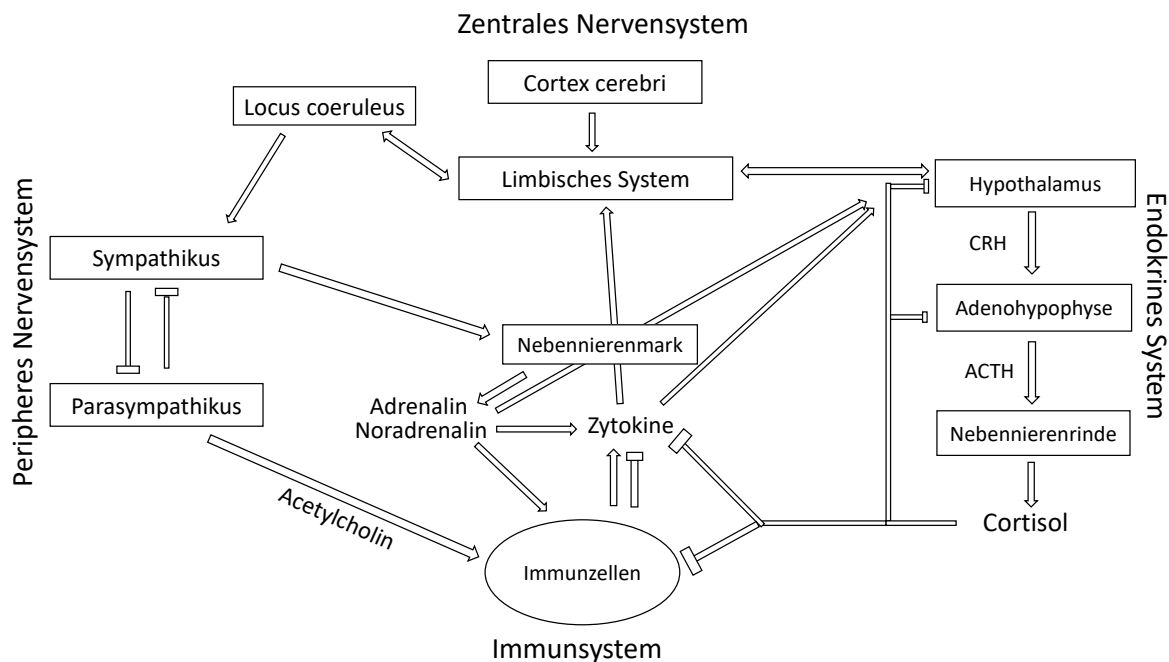


Abbildung 3: Gegenseitige Beeinflussung von Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, peripherem Nervensystem, zentralem Nervensystem und Immunsystem (Quelle: eigene Abbildung)

1.2.1 Die pathophysiologische Rolle der Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden – Achse (HPA – Achse)

1.2.1.1 Physiologische Steuerung, Regulation und Funktion der HPA – Achse

Sowohl die Regulation zahlreicher Hormonachsen als auch die Steuerung und Synthese ihrer Hormone erfolgen allgemein über das Zusammenspiel und die Wechselwirkungen von Hypothalamus, Hypophyse und der jeweiligen Hormondrüse. Die HPA-Achse dient der zirkadianen Bereitstellung von Kortisol für viele unter Basalbedingungen ablaufende Stoffwechselprozesse sowie akute starke Anforderungen, wie mentale und emotionale Stressoren und körperliche Arbeit (95). Durch Aktivierung wird im Hypothalamus die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) angestoßen. Dabei handelt es sich um ein im Jahr 1981 erstmalig beschriebenes Polypeptid, das aus 41 Aminosäuren besteht (96). Die Synthese findet in verschiedenen hypothalamischen Kerngebieten, in anderen Regionen des zentralen Nervensystems, wie dem Hirnstamm, und in peripheren

Organen, wie Nebenniere, Lunge und Gastrointestinaltrakt, statt (95). Die basale CRH-Sekretion wird durch einen endogenen Rhythmus aufrechterhalten, der möglicherweise durch den benachbarten Nucleus supra-chiasmaticus vermittelt wird. Zudem scheinen auch Projektionen des limbischen Systems die Aktivität der CRH-Neurone zu beeinflussen (95).

Nach der Sekretion gelangt CRH in den hypothalamo-hypophysären Pfortaderkreislauf und stimuliert die kortikotropen Zellen der Adenohypophyse zur Freisetzung des Vorläuferhormons Proopiomelanocortin, aus dem schließlich das Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) als Hauptprodukt entsteht. ACTH bewirkt wiederum eine Sekretion der Glukokortikoide Kortisol und Kortikosteron aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Diese Kortikoide werden an Albumin oder spezifische Transportproteine gebunden und durch Konformationsänderungen des Bindungsproteins freigesetzt. Konformationsänderungen sind durch Milieuänderungen bedingt, wie sie beispielsweise in entzündeten Geweben auftreten können (97).

Aufgrund der Lipophilie der Kortikoide sind diese dazu in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und mit Glukokortikoidrezeptoren im Bereich von Hypophyse, Hypothalamus und Hippocampus zu interagieren. Hierdurch kommt es zu einer negativen Rückkopplung und daraus resultierender Hemmung der Sekretion von CRH und ACTH. Die negative Rückkopplung besteht aus zwei unterschiedlich schnellen Komponenten. Die schnelle Komponente, vermutlich über einen membranständigen Rezeptor vermittelt, wird bestimmt durch die Geschwindigkeit des Kortisolanstiegs im Plasma, während die langsame Komponente auf den insgesamt erhöhten Kortisolspiegel reagiert (97).

Die lipophilen Kortikoide vermitteln ihre Wirkung über die Bindung an Glukokortikoidrezeptoren und in sehr hohen Konzentrationen auch Mineralokortikoidrezeptoren. Diese Rezeptoren befinden sich im Zytosol sowie im Zellkern und sind vermutlich auch membranständig, was im Organismus zu genomischen und nicht-genomischen Effekten führt (97). Nicht-genomische Effekte treten dabei innerhalb weniger Minuten nach Freisetzung des Glukokortikoides auf und sind wahrscheinlich die Folge direkter Wechselwirkungen mit der Zielzellmembran; hierbei scheint der Second Messenger Annexin-1 eine maßgebliche Rolle einzunehmen (98, 99).

Dahingegen sind genomische Wirkungen der Glukokortikoide durch Veränderungen in der Gentranskription bedingt. Diese Effekte treten zwar erst nach einigen Stunden auf, sind dafür

aber langanhaltender (99). Vermittelt werden die Veränderungen in der Gentranskription durch Bindung an intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren, die als Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren wirksam werden. Diese Rezeptoren werden in der Leber, im Gehirn und vielen anderen Organsystem gefunden.

Alle Effekte zielen schließlich auf eine Beeinflussung von Stoffwechselfvorgängen ab, mit dem Ziel, dem Organismus energiereiche Verbindungen zur Verfügung zu stellen (97). So wird die Glukoneogenese gesteigert, während Glukoseverwertung und -transport gehemmt werden. Die Lipogenese ist vermindert bei gleichzeitig erhöhter lipolytischer Aktivität im Fettgewebe. Auf Muskulatur, Knochen, Haut und lymphatisches Gewebe hat Kortisol eine katabole Wirkung (97). Kollagensynthese sowie Osteo-, Chondro- und Fibroblastenfunktion werden gehemmt, wohingegen Osteoklasten verstärkt aktiviert werden.

Chronisch erhöhte Glukokortikoidspiegel haben daher häufig Hautatrophie, Osteoporose sowie Wundheilungs- und Wachstumsstörungen im Kindesalter zur Folge. Insbesondere pränatal spielt Kortisol für die Entwicklung zahlreicher Organsysteme eine entscheidende Rolle. So ist es beispielsweise für die zur Lungenreifung führende Surfactantproduktion unerlässlich. Stimmung, Sättigungsempfinden und Merkfähigkeit werden ebenfalls durch die Kortisolwirkung beeinflusst, was unter anderem auf die Suppression anderer Hormonachsen zurückzuführen ist (100).

CRH ist darüber hinaus in die Koordinierung stressassoziierter ZNS-Vorgänge eingebunden. Zum einen zeigt es proinflammatorische Eigenschaften, zum anderen ist es dazu in der Lage, die Aktivität des Sympathikus und die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin zu steigern (95, 101). Auch Glukokortikoide können endogene Signalsubstanzen in ihrer Wirkung beeinflussen, was als permissiver Effekt bezeichnet wird. Neben der bereits genannten Steigerung der Katecholaminsynthese durch Enzyminduktion auf genomischer Ebene (95) können Glukokortikoide die Sensibilität von Adrenorezeptoren erhöhen und auf diese Weise die Katecholaminwirkung zusätzlich verstärken (97).

Die Aktivität der HPA-Achse hat demnach direkten Einfluss auf zahlreiche Prozesse des autonomen Nervensystems.

1.2.1.2 Pathologisch veränderte Aktivität der HPA – Achse bei Patienten mit Panikstörung

Inwiefern sich die Aktivität der HPA-Achse bei Depressionen und Angststörungen verändert, wird bereits seit Jahrzehnten in Studien untersucht. Schon im Jahr 1981 konnte eine HPA-Dysregulation bei Patienten mit Major Depression nachgewiesen werden, später zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang mit der Pathophysiologie von Depressionen (102, 103).

Auch bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) konnten Hinweise auf eine Dysregulation der HPA-Achse gefunden werden (104). Aufgrund der hohen Komorbidität zwischen der Panikstörung und den genannten Erkrankungen sowie der Wirksamkeit ähnlicher Medikamentengruppen wurde bei Patienten mit Panikstörung ebenfalls eine Dysregulation der HPA-Achse vermutet.

Studien hierzu lieferten jedoch zunächst unterschiedliche Ergebnisse (105). Aufgrund der erhaltenen zirkadianen Schwankungen mit Anstieg am Morgen kann von einer generellen Funktionsfähigkeit der HPA-Achse bei Patienten mit Panikstörung ausgegangen werden (106, 107).

Während in älteren Veröffentlichungen noch von erhöhten basalen Kortisolspiegeln bei Patient*innen mit Panikattacken ausgegangen worden war (108-112), konnten diese in neueren Untersuchungen weder im Speichel noch im Blut festgestellt werden (107, 113-115). Die Reaktivität der Hormonachse wurde mithilfe von Stressinduktion, vermittelt durch Panikattacken induzierende Substanzen, oder psychosozialen Testungen untersucht.

Auch hier zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse: In einigen Studien wurde keine erhöhte Kortisolreaktivität gefunden (106, 107, 116-118), wohingegen diese in anderen nachgewiesen werden konnte (105, 113, 115, 119-121). In neueren Studien wird eher von einer Hyporeaktivität als Folge wiederholter Kortisol-Ausschüttungen ausgegangen (107, 113, 122).

Bei chronischem Stress kommt es zunächst zu einer verstärkten Stimulation der HPA-Achse und daraus resultierender Hyperkortisolämie (10, 123). In der Folge werden Glukokortikoidrezeptoren herabreguliert und entwickeln eine zunehmende Resistenz gegenüber dem bindenden Kortisol (124). Durch die verminderte Fähigkeit der Bindung von Kortisol an den Glukokortikoidrezeptor kommt es zudem zu Störungen in der negativen Rückkopplung und somit zur ungenügenden Hemmung der CRH-Ausschüttung (125).

Deshalb bindet das überschüssige Kortisol nun auch mit höherer Affinität an Mineralokortikoidrezeptoren und vermittelt über diese eine proinflammatorische Wirkung (126). Aus diesem Grund könnten Veränderungen der Funktion der HPA-Achse bei Patient*innen mit Panikstörung zu dem wahrgenommenen Zustand erhöhter Inflammation beitragen (6).

1.2.2 Die pathophysiologische Rolle des autonomen Nervensystems (ANS)

Neben Veränderungen der HPA-Achse wurden bei Patient*innen mit Panikstörung auch Modifikationen autonomer Prozesse beobachtet, weshalb ein Zustand autonomer Dysbalance vermutet wird. Daher soll im Folgenden der funktionelle Aufbau des autonomen Nervensystems und dessen potenzielle Bedeutung in der Pathophysiologie der Panikstörung beschrieben werden.

1.2.2.1 Funktionelle Anteile des ANS und dessen Einfluss auf die Herzratenvariabilität

Das autonome Nervensystem (ANS) besteht funktionell aus dem Sympathikus, dem Parasympathikus und dem enterischen Nervensystem, während sich anatomisch ein zentraler und ein peripherer Anteil unterscheiden lassen. Es steuert sämtliche Organfunktionen und wirkt über seine Verbindungen zur HPA-Achse und dem Immunsystem regulatorisch auf das innere Milieu des Körpers.

Der zentrale Anteil des ANS umfasst kortikale und subkortikale Hirnregionen, wie den Hypothalamus, die Insula, den präfrontalen Kortex, die Amygdala, den Hippocampus, das periaquäduktale Grau (PAG) und den Nucleus tractus solitarii (NTS) (127, 128). Der NTS im Hirnstamm sendet viszerale afferente Informationen an den Hypothalamus und Teile des limbischen Systems, wie den Hippocampus und präfrontalen Kortex (129).

Der Hypothalamus spielt eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase und erhält Afferenzen von den primär sensorischen und primär viszeromotorischen Anteilen des Inselkortex. Über seinen Nucleus paraventricularis (NPV) ist er mit dem Hippocampus verbunden. Der präfrontale Kortex, die Amygdala und der Hippocampus verknüpfen das ANS

mit Emotionen. Das PAG ist mit Hirnstamm, Vorderhirn und Rückenmark verbunden und steuert somatische und autonome Reaktionen auf Schmerz und Stress (128, 129).

Die peripheren Anteile des sympathischen Nervensystems (SNS) und des parasympathischen Nervensystems (PNS) reagieren auf die Anforderungen des Organismus (99). Das PNS dominiert in Ruhe, während das SNS bei Stress aktiviert wird.

Die präganglionären Neurone des SNS befinden sich im Nucleus intermediolateralis des thorakalen und lumbalen Seitenhornmarks und projizieren zu den paravertebralen Ganglien, die wiederum zu den Endorganen und chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks projizieren (130). Die Aktivierung des Nebennierenmarks bewirkt die Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, wodurch eine ergotrope Reaktion ausgelöst wird:

Energiereserven werden mobilisiert, Herztätigkeit, Atemfrequenz und Durchblutung großer Muskelgruppen verstärkt, während nicht notwendige Körperfunktionen gehemmt werden. Parallel dazu führt die Amygdala vermittelte Sekretion von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus zur Aktivierung der HPA-Achse (131). Der Parasympathikus hat seinen Ursprung in Kernen des Hirnstamms und des sakralen Rückenmarks. Der Vagusnerv, als bedeutendster Teil des PNS, entspringt aus der Medulla oblongata und enthält sowohl Afferenzen als auch Efferenzen (128, 132). Bei Stress nimmt die Parasympathikusaktivität ab, was die Effektivität des Sympathikus steigert und die stressprotektive Wirkung des Parasympathikus unterstreicht (133).

Das enterische Nervensystem ist in den Darmwänden in Plexus myentericus (Auerbach Plexus) und Plexus submucosus (Meißner-Plexus) repräsentiert und reguliert verschiedene Effektorgewebe (134). Es arbeitet weitgehend unabhängig vom zentralen Nervensystem, mit dessen Hilfe es über spezielle Efferenzen moduliert wird. Afferenzen des enterischen Nervensystems beeinflussen Schaltkreise im zentralen Nervensystem, die in der Pathogenese von Angststörungen eine Rolle spielen (128, 132, 134, 135).

Die potenzielle Bedeutung des Herzrhythmus als Spiegel autonomer Prozesse war Ärzten bereits lange bekannt, bevor moderne HRV-Technologien erfunden wurden. So berichtete Ludwig im Jahre 1847 als Erster über eine respiratorische Sinusarrhythmie (RSA). Er entdeckte dieses Phänomen, das durch die Zunahme der Pulsfrequenz bei Inspiration und die Abnahme derselben während der Expiration charakterisiert ist, bei der Beobachtung

eines Hundes (136). Im Jahr 1868 wurde dann die Beziehung zwischen Vagusnerv, Herzrate und Atmung untersucht (137).

Später wurde die RSA von Bainbridge durch Veränderungen in Volumenrezeptor- und Barorezeptorreaktionen erklärt (138). Bereits im Jahr 1915 untersuchten Eppinger und Hess einen möglichen Zusammenhang zwischen ANS und klinisch-physiologischen Pathologien, wobei der Fokus auf der Aktivität des Vagusnervs lag (139). Wolf bezeichnete später die HRV als Spiegel der Kommunikation zwischen Herz, Vagus und Gehirn und stellte somit die Verknüpfung zur Psychophysiologie her (140).

Die HRV ist ein Maß für die Anpassungsfähigkeit des Herzens an belastungsbedingte Anforderungen (141) und wird durch Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst (141). Demzufolge ist die HRV ein Marker für die Funktionsfähigkeit der parasympathischen und sympathischen Efferenz und somit wesentlich für die menschliche Gesundheit (142). Eine reduzierte HRV ist ein Zeichen einer autonomen Dysbalance und lässt auf einen verminderten vagalen Tonus schließen, der wiederum im Zusammenhang mit einer verminderten Stress-Adaptivität steht.

Die HRV wird durch zahlreiche endogene und exogene Faktoren beeinflusst. Sie nimmt zunächst ab der Geburt zu, ist im Erwachsenenalter am höchsten und sinkt ab dem zweiten Lebensjahrzehnt nicht-linear ab. Es gibt geschlechtsabhängige und ethniespezifische Unterschiede in der HRV (143). So weisen Frauen vermutlich eine im Vergleich zu Männern erhöhte parasympathische Aktivität auf (144-147). Die HRV kann durch verschiedene somatische und psychische Krankheiten beeinflusst werden. So sind Herzinsuffizienz (148-150), Hypertonie (151-156), koronare Herzkrankheit (157-160) und Myokardinfarkte (161-165) häufig mit einer reduzierten HRV assoziiert, ebenso wie Angststörungen (166-168), posttraumatische Belastungsstörungen (169-173) und schwere Depressionen (174-183). Zudem kann die HRV durch den individuellen Lebensstil beeinflusst werden. Während Alkoholkonsum (184-186), Nikotinabusus (187-189) und Stress (190-193) die HRV verringern, kann sie durch einen aktiven Lebensstil sowie Sport gesteigert werden (194-198).

Bei der Beurteilung und Bewertung der HRV muss deren zirkadiane Rhythmik beachtet werden. Denn in den Nachtstunden ist die HRV aufgrund des Überwiegens des Parasympathikus erhöht, wohingegen sie tagsüber durch die Sympathikusaktivität reduziert ist (199-203). Arzneimittel haben einen großen Einfluss auf das autonome Nervensystem und

somit auch auf die HRV. Während verschiedene Psychopharmaka und ACE-Hemmer die HRV herabsetzen, wird diese durch einige Antiarrhythmika erhöht (204).

1.2.2.2 Funktionelle Veränderung des ANS bei Patienten mit Panikstörung

Seit der erstmaligen Beschreibung der Panikstörung wird angenommen, dass das ANS an ihrer Pathogenese beteiligt ist. Schon im Jahre 1871 führte da Costa die von ihm als „reizbares Herz“ bezeichnete Erkrankung auf eine „Hypästhesie der Herznervenzentren“ zurück (205). Zudem wurde bei Patienten mit Panikstörung immer wieder über ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und daraus bedingter erhöhter Sterblichkeit berichtet (206-208).

In Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Plasmaepinephrinspiegeln und der subjektiven Angesteufung der Probanden, weshalb eine selektive Aktivierung der adrenomedullären Komponente des sympathischen Nervensystems vermutet wurde (209, 210). Die kardiale Stressantwort und die damit verbundene Freisetzung von Norepinephrin wurde durch eine epinephrin-vermittelte Interaktion mit β -adrenergen Rezeptoren erklärt (211, 212).

In den letzten Jahren wurde die Panikstörung wiederholt mit einer reduzierten HRV assoziiert (12, 213-216). So wurden in einer der neuesten Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2020 zur HRV bei Patient*innen mit Panikstörungen mehrere Literaturdatenbanken nach vorhandenen Studien durchsucht. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit bestand darin, zu untersuchen, ob sich die HRV von Patient*innen mit Panikstörung von jener bei gesunden Kontrollprobanden unterscheidet und ob sich bei den Patient*innen die HRV nach einer Behandlung verändert. Im Vergleich zu den Kontrollen zeigte sich ein signifikant höheres LF/HF-Verhältnis (vgl. Tabelle 6), was auf eine sympathovagale Dysbalance bei Patient*innen mit Panikstörung hindeutet (15).

1.2.3 Die pathophysiologische Rolle immunologischer Prozesse

Aufgrund der vermuteten Beteiligung inflammatorischer Zustände an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Panikstörungen soll im Folgenden auf den Aufbau und die wesentlichen Funktionen des Immunsystems eingegangen werden.

Das Immunsystem des menschlichen Organismus dient dem Schutz vor potenziell pathogenen Erregern, mit denen der Körper kontinuierlich konfrontiert wird. Es besteht aus einer Vielzahl von Zellverbänden, Organen und löslichen Proteinen, die zusammenarbeiten, um Infektionen zu bekämpfen und den Körper gesund zu halten (217).

Die Zellen des Immunsystems verfügen über angeborene, unspezifische Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger und können auch eine erworbene Immunität entwickeln. Zusätzlich zur Infektionsbekämpfung spielt das Immunsystem eine Rolle beim Abbau abgestorbener Zellen und der Überwachung körpereigener Zellen, um Zellveränderungen vorzubeugen (217).

Eine effektive Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen des Immunsystems ist entscheidend für seine Funktion. Auf pathogene Reize reagiert das Immunsystem mit einer kontrollierten Entzündungsreaktion, um Krankheitserreger zu bekämpfen. Bei bestimmten Krankheiten wie Neoplasien, Autoimmunerkrankungen oder Allergien kann es jedoch zu einer unkontrollierten Entzündungsreaktion kommen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche molekulare Mechanismen entdeckt, die an der Initiierung der Entzündung beteiligt sind. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Zytokine, die die Interaktion zwischen den Zellen des Immunsystems vermitteln und somit die Entzündungsreaktion regulieren (218).

1.2.3.1 Immunologische Grundlagen und das immunologische Gedächtnis

Die erste bedeutende Barriere, die der menschliche Organismus zur Abwehr von Erregern besitzt, sind die Monozyten als Teil des unspezifischen Immunsystems. Wenn Monozyten aktiviert werden, wandeln sie sich zu Makrophagen um, phagozytieren Eindringlinge und präsentieren deren Antigene auf ihrer Zelloberfläche. Durch diese Antigenpräsentation sind sie dazu in der Lage, T-Lymphozyten zu aktivieren und eine spezifische Immunantwort auszulösen (219).

Die T-Lymphozyten durchlaufen nach ihrer Produktion im primär lymphatischen Knochenmark zunächst eine Reifung und Differenzierung im Thymus, bevor sie in die sekundär lymphatischen Organe gelangen, um dort in Kontakt mit Antigenen zu treten. T-Zellen können nur diejenigen Antigene erkennen, die ihnen über einen Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden

Zellen (APC) präsentiert werden. Nach der Bindung des T-Zellrezeptors an den spezifischen Antigen-MHC-Komplex wird für die endgültige Aktivierung noch ein costimulatorisches Signal benötigt. Durch Ausschüttung von Zytokinen sind APC auch dazu in der Lage, B-Lymphozyten zu aktivieren, die dann zu antikörperproduzierenden Plasmazellen proliferieren (219).

Alle Immunzellen lassen sich anhand ihrer Oberflächenmarkermoleküle und ihres sezernierten Zytokinmusters klassifizieren. CD19+ und CD5+ sind Marker für B-Lymphozyten, CD14+ für Monozyten und Makrophagen. CD-3+ ist der Kennmarker für alle T-Lymphozyten, die sich nochmals in T-Helferzellen (CD4+) und zytotoxische T-Zellen (CD8+) unterteilen lassen. Die weitere Klassifizierung der Zellen wird anhand ihrer Zytokinsekretion vorgenommen: Typ-1-Zellen sezernieren vorwiegend INF- γ , IL-2 und IL-12, während Typ-2-Zellen vor allem IL-4, IL-13 und zum Teil auch IL-6 absondern. Die Typ-1-Immunantwort scheint sich dabei vorwiegend zellulärer Mechanismen zu bedienen und unterscheidet sich damit von der vorwiegend humoralen Typ-2-Immunantwort. Üblicherweise stehen die beiden Immunantworten in einem regulatorischen Gleichgewicht, aber bei akuten Entzündungen kommt es zu einer vermehrten Typ-1-Aktivität. Dahingegen ist die Typ-2-Aktivität bei chronisch-entzündlichen Prozessen und allergischen Reaktionen erhöht (219).

Ein wesentlicher Ausgangspunkt der psychoneuroimmunologischen Forschung war ein Tierversuch, indem es gelang, eine Immunantwort zu konditionieren (220). Neben dem ZNS ist das Immunsystem als einziges weiteres menschliches Organsystem dazu in der Lage, eine Gedächtnisfunktion einzunehmen. Sowohl unter den B-Lymphozyten als auch unter den T-Lymphozyten gibt es Zellen, die als Gedächtniszellen fungieren können. Die B-Gedächtniszellen unterscheiden sich durch ihren B-Zellrezeptor von naiven B-Zellen. Sie exprimieren vermehrt costimulierende (CD80, CD86) – und MHC-Klasse-II-Moleküle, wodurch die Antigenpräsentation und Interaktion mit T-Gedächtniszellen gesteigert wird. T-Gedächtniszellen (CD45+) sind dazu in der Lage, sich die Antigenstruktur bei einem primären Kontakt einzuprägen, was bei sekundärem Kontakt zu einer erhöhten Reaktionsfähigkeit führt. Von den T-Zellen können sowohl CD4+- als auch CD8+- Zellen die Gedächtnisfunktion übernehmen (221). Dieser erhöhten Reaktionsfähigkeit der Gedächtniszellen liegt unter anderem eine rasche Ausschüttung von Zytokinen zugrunde (219).

1.2.3.2 Die physiologische Bedeutung der Zytokine

Zytokine sind körpereigene Proteine und Glykoproteine, die regulatorisch auf immunologische Prozesse einwirken. Sie werden sowohl von Zellen des Immunsystems als auch von anderen Körperzellen produziert und vermitteln ihre Wirkung in vielfältiger Weise. Nach einem spezifischen Stimulus werden Zytokine ausgeschüttet, wobei sie die Wirkung anderer Zytokine synergistisch oder antagonistisch beeinflussen können. Sie nutzen auto-, para- und endokrine Kommunikationswege zur Vermittlung ihrer Wirkung (222).

Ein wichtiger Aspekt ist ihre Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und mit dem zentralen Nervensystem zu kommunizieren, wodurch sie neuromodulatorisch auf dieses einwirken können (223). Darüber hinaus beeinflussen Zytokine auch die Funktionen der HPA-Achse (vgl. Kapitel 1.2.4) (224).

Funktionell lassen sich proinflammatorische (z. B. IL-1 α , -1 β ; IL-6, IFN- α , - β , - γ ; TNF- α) und antiinflammatorische (z. B. IL-4, IL10; TGF- β) Zytokine voneinander unterscheiden (6, 225), die sich wiederum in verschiedene Familien einteilen lassen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung in Zytokinfamilien und deren Funktion (In Anlehnung an Gressner & Gressner (226))

Familie	Vertreter	Funktion
Transformierende Wachstumsfaktoren (TGF)	TGF- β , - α , Activine, bone morphogenetic proteins (BMPs)	Wirken auf das Wachstum nicht hämatopoetischer Zellen ein
Chemokine	Ca. 40 Einzelchemokine: GRO, MCP, MIP, RANTES u. v. a.	Wirken chemotaktisch auf Monozyten und Granulozyten
Tumornekrosefaktoren (TNF)	TNF- α , - β , Lymphotoxin- β	Mediatoren, die Lymphknotenentwicklung und Immunantwort regulieren, Apoptose auslösen können und antitumorös wirken
Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF)	M-CSF, GM-CSF, G-CSF, SCF, Erythropoetin, Thrombopoetin u. a.	Steuern Differenzierung und Proliferation von Vorläuferzellen in der Hämatopoese
Interferone (IFN)	IFN- α , - β , - γ	Immunmodulatorische und antivirale Wirkung
Interleukine (IL)	IL-1 bis IL-30, IL-1RA u. a.	Mediatoren mit pleiotroper Wirkung

Die IL-Familie umfasst insgesamt elf Mitgliedern, zu denen drei Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38), sieben Rezeptor-Agonisten IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-

36γ) und ein Zytokin mit entzündungshemmender Wirkung (IL-37) gehören (227). Diese Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von Immunreaktionen.

Der Begriff IL-1 bezieht sich auf die beiden Zytokine IL-1α und IL-1β (218). Unter den elf Mitgliedern der IL- Familie ist IL-1β am besten untersucht. Es wird von verschiedenen Zelltypen produziert und sezerniert. Die Gene, die für die Interleukine IL-1α und IL-1β kodieren, liegen nebeneinander auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q14.1) und stimmen in ihren Sequenzen zu 45 % überein (228). In residenten Makrophagen ist IL-1β nur in geringer Konzentration konstitutiv nachweisbar, da die Produktion und Sekretion erst durch eine Entzündungsreaktion induziert wird (218).

Sowohl IL-1α als auch IL-1β aktivieren die Immunantwort, regulieren die Genexpression und fördern eine Entzündungsreaktion. Während IL-1α hauptsächlich lokal nachweisbar und wirksam ist, hat IL-1β systemische Effekte. Eine durch IL-1 vermittelte Entzündung wurde bei einer Vielzahl von Krankheiten festgestellt (218). Studien an Versuchstieren haben gezeigt, dass Verabreichung von IL-1β Modifikationen in der Schmerzempfindlichkeit, der Schlafarchitektur, der Nahrungs- und Wasseraufnahme, der operativen Leistungsfähigkeit sowie der motorischen Aktivität auftreten (229-231). All diese Veränderungen sind auch Merkmal einer Stressreaktion, die über die HPA-Achse, das ANS und das Immunsystem vermittelt wird. Daher kann IL-1β als möglicher Mediator zwischen diesen Systemen betrachtet werden (232).

1.2.3.3 Veränderungen immunologischer Prozesse und physiologischer Zytokinprofile bei Patienten mit Panikstörung

Trotz der vermuteten Bedeutung von Entzündungsprozessen bei der Pathogenese psychischer Erkrankungen wurden bisher nur in wenigen Studien die Zytokinspiegel bei Patienten mit Panikstörung analysiert. In einer Studie von van Duinen et al. wurden 18 Personen mit Panikstörung und 18 passende Kontrollen untersucht, ohne zunächst einen Hinweis auf einen Anstieg mitogeninduzierter oder zirkulierender Zytokine zu finden (233). Neben der Messung der basalen Spiegel von TNFα, IL-6, IL-8 und IL-10 wurden auch die Konzentrationen nach Auslösung experimentell induzierter Panik bestimmt. Aus den Ergebnissen schlossen die Autoren, dass der bidirektionale Kommunikationsweg zwischen

HPA-Achse und Immunsystem keine spezifische Rolle in der Pathogenese der Panikstörung spielt (233).

Im Jahr 2009 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen der Panikstörung und erhöhten Konzentrationen pro-entzündlicher Zytokine postuliert (234). In dieser Studie zeigten sich neben der Zunahme mehrerer entzündungsfördernder Zyto- und Chemokine auch Konzentrationserhöhungen von Zytokinen mit entzündungshemmenden Eigenschaften wie IL-4 und IL-10 (234). Da die vorhandene Literatur teilweise widersprüchliche Ergebnisse liefert, erfolgte im Jahr 2018 eine systematische Überprüfung bisheriger Studien, mit dem Ziel, das charakteristische Zytokinprofil von Patienten mit Panikstörung zu ermitteln (7).

Dazu wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken Web of Science und PubMed durchgeführt, woraufhin elf Studien in die Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden. Übereinstimmend zeigten sich erhöhte Serumspiegel einiger Entzündungsmarker, wie IL-6, IL-1 β und IL-5, aber bezüglich anderer Marker, wie IL-2, IL-12 und INF- γ , gelangten die eingeschlossenen Studien zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen (7). Die große Variabilität der Ergebnisse ist womöglich auch auf Unterschiede zwischen den Studienpopulationen und den angewandten Testverfahren zurückzuführen.

In einer im Februar 2022 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie konnte erstmals eine erhöhte Konzentration von IL-1 β und IL-2 bei gleichzeitig erniedrigter Konzentration von IL-10 bei medikamentennaiven Patienten mit Panikstörung festgestellt werden (5). Die Untersuchung von entzündlichen Biomarkern ist für das pathogenetische Verständnis und die Entwicklung neuer Therapieoptionen der Panikstörung von Bedeutung, da auch zahlreiche weitere Prozesse, wie Neurogenese, Mikroglia-Aktivierung, Tryptophan-Metabolismus, Produktion von Akute-Phase-Proteinen und Neurotransmission, durch Zytokine beeinflusst werden (7).

1.2.4 Physiologische Wechselwirkungen zwischen Nervensystem, HPA – Achse und Immunsystem sowie deren pathophysiologische Relevanz

Die komplexen Rückkopplungen zwischen HPA-Achse, ANS und Immunsystem wurden bereits mehrfach erwähnt. Im Folgenden soll nun auf Wechselwirkungen zwischen den Systemen näher eingegangen werden.

Die durch die Aktivität der HPA-Achse freigesetzten Glukokortikoide bremsen zahlreiche Immunprozesse. So vermindern sich das lymphatische Gewebe sowie die Anzahl

zirkulierender Lymphozyten und Granulozyten, die zelluläre Immunität wird geschwächt und die Ausschüttung sowie der Effekt von Zytokinen wird reduziert (97). Die verminderte Zytokinproduktion ist vorwiegend durch eine Inhibierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B zu erklären, der an der Syntheseinitiierung pro-inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 6, beteiligt ist (235, 236). Bei längerer Glukokortikoideinwirkung kommt es darüber hinaus zu einer verminderten Antikörperproduktion. Vermittelt durch die verminderte Zytokinfreisetzung und die reduzierte Synthese von Arachidonsäureabkömmlingen, wie Prostaglandinen, werden Entzündungsprozesse im gesamten Organismus gehemmt (97). Diese immunmodulatorische Funktion scheint eine der wesentlichen physiologischen Funktionen von Kortisol zu sein (219) und trägt vermutlich dazu bei, eine überschießende Expansion und Produktion immunologischer Zellen zu verhindern (237).

Innerhalb von Studien wurde getestet, inwiefern auch Zytokine dazu in der Lage sind, die HPA-Achse zu beeinflussen (237). So konnte IL-1 β im Tierversuch die Ausschüttung von CRH, ACTH und Kortikosteron spezifisch stimulieren (238-240). Neben IL-1 β können auch IL-6, TNF- α und IFN- γ die HPA-Achse anregen (241-243), wobei die Intensität bei IL-1 größer war als bei TNF- α und IL-6 (21). In späteren Studien zeigte sich dieser Effekt auch bei IL-2, IL-11, IL-12 und einigen koloniestimulierenden Faktoren (CSF) (21, 244). Es wird vermutet, dass hauptsächlich die durch IL-1 nachgewiesene Anregung noradrenerger Neuronen im zentralen Nervensystem für die erhöhte CRH-Produktion verantwortlich ist, da nach Gabe von Nordadrenalin-Antagonisten oder invasiver Durchtrennung noradrenerg innervierter Neurone im Hypothalamus keine Reaktion mehr nachweisbar war (245-248). Im Verlauf der Immunantwort kommt es somit zu einem Zytokin-getriggerten Anstieg des Glukokortikoidspiegels, wodurch vorwiegend ruhende oder niedrig affine Lymphozyten gehemmt werden, während bereits aktivierte Zellen eine weniger starke Hemmung erfahren (249, 250). Dies ist darauf zurückzuführen, dass aktivierte Zellen durch Zytokine, wie IL-1, IL-2 und IL-4, vor der hemmenden Kortikoidwirkung geschützt werden (251-253).

Neben der bidirektionalen Kommunikation zwischen Zytokinen und HPA-Achse kann eine zytokinvermittelte systemische Inflammation auch über verschiedene Wege zu einer Neuroinflammation führen. Zytokine können die Blut-Hirn-Schranke passieren. In einer Studie wurde von einem sättigbaren Transportsystem für Zytokine berichtet, woraufhin mehrere Zytokine hinsichtlich ihres Transportes über die Blut-Hirn-Schranke untersucht

wurden (254). Es wird davon ausgegangen, dass die Zytokintransporter durch physiologische Veränderungen und Krankheiten beeinflusst werden können (255). Zytokine scheinen allerdings nicht nur in der Lage zu sein, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, sondern werden auch von dort ansässigen Zellen gebildet. Daneben kommt auch zirkumventrikulären Organen eine wesentliche Rolle bei der zentralen Zytokinwirkung zu. Dabei handelt es sich um Bereiche des Gehirns, in denen das Kapillarnetz keine Blut-Hirn-Schranke bildet (256). In einer früheren Studie wurde vermutet, dass IL-1 aus dem systemischen Kreislauf über die zirkumventrikulären Organe ins zentrale Nervensystem aufgenommen werden kann (257). Spätere Studien zeigten, dass es durch Bindung an das zerebrale vaskuläre Endothel und Veränderung von dessen Metabolismus zu einer Ausschüttung von neuroaktiven Substanzen kommt (22, 94). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Zytokine auch im Gehirn selbst exprimiert werden, nämlich IL-12, IL-23 und IL-27 durch Mikrogliazellen sowie TNF- α , IFN- γ und IL-1 durch Astrozyten (94). Die Mikrogliazellen tragen den größten Anteil zur zentralen Zytokinproduktion bei, was darauf hindeutet, dass eine Aktivierung der Mikroglia eine neuroinflammatorische Reaktion auf eine systemische Entzündung darstellt (258). Die Existenz von Zytokinrezeptoren auf Neuronen deutet darauf hin, dass Zytokine direkt neuronale Funktionen beeinflussen können. Solche Zytokinrezeptoren wurden in verschiedenen Bereichen des zentralen Nervensystems entdeckt (219).

Dementsprechend sind Zytokine in der Lage, Immunprozesse im zentralen Nervensystem zu initiieren und auf die Blut-Hirn-Schranke sowie auf dopaminerge, serotonerge, noradrenerge und cholinerge Neurotransmission regulatorisch einzuwirken (219). Aufgrund ihres Einflusses auf die Neurotransmission könnten Zytokine eine wesentliche Rolle bei der Entstehung psychischer Erkrankungen spielen (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Vermutete Funktion, biologische Effekte und Bedeutung ausgewählter Zytokine im ZNS (In Anlehnung an Müller (219))

	Funktion im peripheren Immunsystem	Funktion im ZNS	Lokalisation von Rezeptoren im ZNS	Neurotransmitter effekte	Einfluss auf psychische Funktionen
Interleukin-1	Pleiotrope Aktivierung; Proliferation von T- und B-Zellen	Stimulation der HPA-Achse; Schlaf; Fieber	Hippocampus; Hypothalamus; Hirnstamm	Serotonin; Dopamin; Noradrenalin; neuroendokrine Stimulation	Schlaf; Antrieb; Stress
Interleukin-2	Aktivierung von T-, T-Helfer-, NK- und B-Zellen	Schrankenstörung; Dopaminmetabolismus	Pyramidenzellschicht des Hippokampus; Locus coeruleus	Dopamin; Noradrenalin; Acetylcholin	Gedächtnis, Kognition
Interleukin-6	Entzündungsmediator; B-Zell-Stimulation	Schrankenstörung; Intrathekale IgG-Produktion	Hippokampus; präfrontaler Kortex	Noradrenalin; Serotonin; Dopamin	(Stress?)
TNF- α	Endogenes Pyrogen; Ausschüttung von IL-1; Makrophagenaktivierung	Zytotoxisch; Demyelinisierung; Fieber	(ubiquitär?)	Akut: Katecholamine	(Kognition?)

Die erhöhten Zytokinspiegel scheinen zudem direkte und indirekte neurotoxische Wirkungen zu haben. So haben sie bspw. Auswirkungen auf den Glutamatmetabolismus. Die Gabe von IFN- α führt zu einer Erhöhung von Glutamatspiegeln im dorsalen anterioren cingulären Kortex, die mit Anhedonie und Müdigkeit korrelieren (259). Bei Depressionen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen des C-reaktiven Proteins und erhöhten Glutamatspiegeln in den Basalganglien (260). Eine verstärkte Freisetzung von Glutamat ist mit einer Verringerung des hirneigenen neurotrophen Faktors assoziiert und erhöht die Exzitotoxizität (261). Dies ist die Bezeichnung für einen zum Zelltod führenden massiven Kalzium-Einstrom in Nervenzellen. Dieser Einstrom wird durch eine überschießende glutamaterge Aktivierung ionotroper Glutamatrezeptoren ausgelöst (262). Zytokine sind noch über einen weiteren Mechanismus dazu in der Lage, Exzitotoxizität auszulösen: Sie verändern die Funktion des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase, das Tryptophan in Kynurenin umwandelt (263). Kynurenin wird von Makrophagen und Mikroglia zu Chinolinsäure abgebaut, die wiederum als N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoragonist wirken und die Wiederaufnahme von Glutamat blockieren kann (8, 264).

Im Rahmen von neuroinflammatorischen, toxischen Prozessen werden auch Gehirnregionen beeinflusst, die mit Angst assoziiert sind. Durch Veränderungen von Aktivität

und Konnektivität dieser Regionen können vermutlich Paniksymptome begünstigt werden (10).

Diese zentralen Prozesse können zudem durch periphere Anteile des autonomen Nervensystems beeinflusst werden. So kann der N. vagus über Rezeptoren seiner afferenten Fasern bereits kleinste Mengen an Zytokinen in der Peripherie detektieren, auch wenn es noch nicht zu einer systemischen Konzentrationserhöhung gekommen ist (265). In der Regel löst eine intraabdominelle Gabe von IL-1 eine Fieberreaktion im Organismus aus.

In Tierversuchen konnte jedoch gezeigt werden, dass die intraabdominelle IL-1 Gabe nach Durchtrennung der afferenten Fasern des N. vagus keinen Effekt mehr hat. Somit scheint das Signal das ZNS nicht mehr zu erreichen (94, 266). Darüber hinaus ist das ANS über weitere Mechanismen dazu in der Lage auf immunologische Prozesse und Zytokinproduktion einzuwirken. Im peripheren Nervensystem sezernieren prä- und postganglionäre parasympathische Fasern Acetylcholin als wesentlichen Neurotransmitter. Dieser kann an Muskarin- und Nikotinrezeptoren binden, die auf Immunzellen zu finden sind. Eine besondere Rolle scheint hier dem Rezeptor $\alpha 7\text{ChR}$ zuzukommen, der sich auf B- und T-Lymphozyten, Makrophagen sowie dendritischen Zellen befindet und die Zytokinsynthese unterdrückt (128). Der immunologische Einfluss des SNS wird jedoch primär über die Bereitstellung des Neurotransmitters Noradrenalin vermittelt. Dieser wirkt systemisch auf die Zytokinproduktion und regional an adrenergen Rezeptoren von Immunzellen und -organen (267). Durch die Bindung an Rezeptoren werden Second-Messenger-Kaskaden ausgelöst und bestimmte Signalwege, wie der Protein-Kinase-A-Signalweg, aktiviert. Letzteres führt wiederum zu einer weiteren Modulation der Immunzellendifferenzierung und Zytokinfreisetzung (268).

Aufgrund der beschriebenen Wechselwirkungen könnte durch Modulationen des autonomen Nervensystems, der Vagusnervfunktion und der Aktivität der HPA-Achse Einfluss auf Zytokinproduktion und zentrale Zytokinwirkungen genommen werden. Dies stellt einen wesentlichen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer potenzieller Therapien der Panikstörung dar.

1.3 Therapeutische Ansätze zur Behandlung der Panikstörung

1.3.1 Medikamentöse Therapieansätze

Nach den aktuellen Richtlinien zur Behandlung von Angststörungen, wie sie in der S3-Leitlinie dargelegt sind, wird Patienten mit Panikstörung, unabhängig davon ob sie mit Agoraphobie einhergeht oder nicht, eine pharmakologische Behandlung mit Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), wie Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Paroxetin empfohlen. Alternativ kann auch eine Behandlung mit Venlafaxin aus der Gruppe der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) in Betracht gezogen werden. Sollten SSRI oder SNRI nicht vertragen werden oder keine ausreichende Wirkung zeigen, kann als nächster Schritt das trizyklische Antidepressivum Clomipramin verschrieben werden. Benzodiazepine zeigen zwar eine gute Wirksamkeit, sollten allerdings aufgrund der Gefahr der schnellen Abhängigkeitsentwicklung nicht angeboten werden. In Ausnahmefällen kann unter einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung ein kurzfristiger Einsatz erwogen werden (269).

1.3.2 Verhaltenstherapeutische Ansätze

Gemäß der S3-Leitlinie soll allen Patient*innen zusätzlich eine psychotherapeutische Behandlung angeboten werden. Die Methode der Wahl ist hier die kognitive Verhaltenstherapie (KVT). Die Therapiedauer soll sich an Komorbiditäten und Krankheitsschwere orientieren und ist für jeden Patienten und jede Patientin individuell zu evaluieren. Falls Patient*innen mit langen Wartezeiten auf einen Therapieplatz konfrontiert sind, dann kann ihnen zur Überbrückung eine nichttherapeutengestützte, KVT-basierte Internetintervention angeboten werden (269).

Um die Patient*innen effektiv behandeln zu können, muss zunächst eruiert werden, ob Panikattacken, agoraphobisches Vermeidungsverhalten oder andere Beschwerden das Störungsbild dominieren. Bei Patient*innen mit mehreren psychiatrischen Komorbiditäten sollte der Symptomkomplex, der den höchsten Leidensdruck erzeugt, auch vorrangig behandelt werden (34). Während Patient*innen, die unter einem sehr starken agoraphobischen Vermeidungsverhalten leiden, am meisten von der Konfrontationsbehandlung profitieren, kommen bei Angstpatient*innen mit Panikattacken

primär kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlungsprogramme als Methode der Wahl zum Einsatz (34). Bei den meisten Ansätzen steht die Auseinandersetzung mit den auftretenden körperlichen Symptomen im Vordergrund. Das Ziel ist ein Kompetenzerwerb zur Bewältigung von Angst und körperlichen Symptomen sowie das Verändern der angstauslösenden Fehlinterpretation interner Reize (34).

1.3.3 Herzratenvariabilitäts – Biofeedback – Training (HRV-Biofeedback) als Strategie zur Behandlung der Panikstörung

Biofeedback bezeichnet eine therapeutische Strategie zur Beeinflussung und Selbstkontrolle psychophysiologischer und physiologischer Vorgänge im Organismus (270). Diese Vorgänge laufen zumeist unbewusst ab und werden mithilfe bioelektrischer Geräte aufgezeichnet, in ein Feedback-Signal umgewandelt und den Patient*innen rückgemeldet. Dadurch sollen die Teilnehmenden dabei unterstützt werden, die unbewusst ablaufenden physiologischen Prozesse in eine gesundheitsfördernde Richtung zu beeinflussen (271).

Die Rückmeldung kann in Form von akustischen, taktilen oder optischen Signalen erfolgen (270). Diese bewusste Selbstwahrnehmung und das Trainieren der willkürlichen Beeinflussung innerer Prozesse führt schließlich über den Erwerb von Selbstkontrolle zu einer Symptomverbesserung. Zugleich kommt es durch die Wahrnehmung der Symptomverbesserung zu einer Stärkung der Selbstwirksamkeitserwartung des Individuums (vgl. Kapitel 1.3.3.1) (270).

Beim Biofeedback handelt es sich um einen Prozess, der ohne aktive Mitwirkung der Patient*innen nicht umgesetzt werden kann. Daher müssen grundlegende kognitive Voraussetzungen und eine hohe Motivation vonseiten der Patient*innen gegeben sein (270). Prinzipiell können unterschiedlichste unbewusst ablaufende Körperprozesse rückgemeldet werden, im Folgenden soll jedoch auf die Methode des HRV-Biofeedback näher eingegangen werden.

1.3.3.1 Wirkmechanismus des HRV-Biofeedback

Die genauen Mechanismen hinter der Wirksamkeit von HRV-Biofeedback sind bislang noch nicht vollständig verstanden. Da die HRV mittels unterschiedlicher Techniken beeinflusst

werden kann, scheint sie ein wesentlicher Ansatzpunkt zu sein, um sowohl die psychische als auch die körperliche Homöostase wiederherzustellen (272). Ein atembasiertes HRV-Biofeedback soll dazu dienen, die HRV zu erhöhen und damit die sympathovagale Balance sowie die Regulations- und Anpassungsfähigkeit des Organismus positiv zu beeinflussen (273).

Eine Erklärung besteht darin, dass HRV-Biofeedback Oszillationen im kardiovaskulären System auslöst, wodurch autonome Reflexe stimuliert werden. Auf diese Weise wird das autonome Nervensystem trainiert und dazu befähigt, das Gleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus präziser zu steuern (274). Die Oszillationen sollen über eine Kontrolle der Atmung während der Einheiten stimuliert werden. Dazu wird den Patient*innen mithilfe eines metronomischen Taktgebers eine spezifische Atemfrequenz vorgegeben (272). Diese Frequenz beträgt sechs Atemzüge pro Minute, womit das Ziel verfolgt wird, eine Resonanzfrequenz von 0,1 Hz zwischen Atemfrequenz, Herzfrequenz und Barorezeptorenaktivität herzustellen (274). Durch dieses Atemmanöver wird die physiologische respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), gesteuert durch parasympathische Reflexe, verstärkt. Bei Inspiration kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz, während diese bei Expiration absinkt. Um den Blutdruck weiterhin aufrechtzuerhalten, steuert der Barorezeptorenreflex entgegen, indem er nach Absinken des Blutdruckes in Inspiration die Herzfrequenz kompensatorisch steigert (142). Insgesamt kommt es demzufolge zu einem Anstieg der Baroreflex-Aktivität und der HRV und damit langfristig zu einer Ökonomisierung der gesamten autonomen Aktivität (274).

Aufgrund der Beteiligung von multiplen subkortikalen und kortikalen Arealen an der Regulation der Herzfrequenz liegt die Vermutung nahe, dass weitere inhibitorisch wirkende neurobiologische Prozesse stimuliert werden (275). Dies wird durch Studien gestützt, die Effekte auf die HRV zeigten, obwohl die Probanden nicht in Resonanzfrequenz atmeten oder der Einfluss der Atmung statistisch kontrolliert wurde (276, 277). Durch eine verstärkte vagale Aktivität, charakterisiert durch eine Erhöhung der HRV, können Hirnareale, die an Stimmung und Affektregulation beteiligt sind, beeinflusst werden (278). Auf diese Weise sollen HRV-BF-Interventionen Angstsymptome und depressive Symptome reduzieren (278). Daneben scheinen auch psychologische Lernprozesse eine Rolle zu spielen (279), da die bewusste Wahrnehmung und Kontrolle interozeptiver Prozesse trainiert und somit das

Gefühl der Selbstwirksamkeit gesteigert wird (280, 281). Zudem werden positive Auswirkungen auf entzündungshemmende Vorgänge und die neuronale Plastizität vermutet (273). Inwiefern HRV-Biofeedback den Kortisolspiegel oder immunologische Prozesse beeinflusst, ist bislang noch unklar (281).

1.3.3.2 Darstellbare HRV-Parameter und deren Interpretation

In den letzten Jahrzehnten hat das Verständnis hinsichtlich der Wechselwirkung zwischen Verhaltensprozessen und physiologischen Mechanismen sowie das Wissen über die Interpretation von HRV-Variablen immer weiter zugenommen (282). Im Jahr 1996 wurden die ersten Standards für die Messung, Interpretation und klinische Anwendung der HRV implementiert (204). Die HRV subsumiert mehrere Einflussgrößen, die die physiologische Variabilität einer Zeitreihe aufeinanderfolgender Herzaktionen (NN-Intervalle) kennzeichnen. Die einzelnen HRV-Parameter werden in die drei Kategorien ‚Zeitbereich‘ (vgl. Tabelle 5), ‚Frequenzbereich‘ (vgl. Tabelle 6) und ‚nicht-lineare Methoden‘ (vgl. Tabelle 7) eingruppiert (283). Mithilfe dieser verschiedenen Einflussgrößen soll das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus differenziert beschrieben und die autonome Aktivität durch Analyse von Schwankungen in der Herzschlagfolge visualisiert werden (194).

In einer Übersichtsarbeit von Nunan et al. wurden aus mehreren Studien Mittelwerte verschiedener HRV-Parameter während einer Kurzzeitmessung bestimmt (284). Darüber hinaus lassen sich in der Literatur die durch die Task Force der ESC/NASPE von 1996 empfohlenen Normwerte finden (285, 286).

Die Analysen des Zeitbereichs lassen sich nochmals in statistische und geometrische Verfahren unterteilen. Zu den relevanten statistischen Parametern des Zeitbereichs zählen die Standardabweichung und der Variationskoeffizient der Herzfrequenz sowie die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN), der quadratische Mittelwert der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle (RMSSD) und der Prozentsatz der Intervalle mit > 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall (PNN50). Standardabweichung und Variationskoeffizient der Herzfrequenz geben die Streuung von Werten um einen Mittelwert an und dienen daher der Beschreibung der Herzratenvariabilität. SDNN ist ein Index über die Gesamtheit der RR-Variabilität innerhalb des untersuchten Zeitraums und wird in der Einheit Millisekunden angegeben (285). SDNN wird durch zentrale autonome Regulation beeinflusst,

wobei sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus auf diesen einwirken. Ein Anstieg von SDNN ist mit einer verstärkten Parasympathikus-Aktivität assoziiert, wohingegen ein Abfall auf sympathische Einflüsse zurückzuführen ist. Um Schwankungen in den gemessenen Zyklen zu detektieren, werden RMSSD und pNN50 genutzt, wodurch Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen geschätzt werden können (287). Diese Schwankungen werden durch die vagusmodulierte Sinusknotenfrequenz verursacht und geben daher Rückschluss auf die parasympathische Aktivität. Je höher RMSSD und PNN50 sind, desto aktiver ist der Parasympathikus. PNN50 beschreibt den Prozentsatz aller NN-Intervalle, die sich in der Messperiode um mehr als 50 Millisekunden voneinander unterscheiden, sodass ein hoher PNN50-Wert mit einer hohen spontanen Änderungsfähigkeit der Herzfrequenz gleichzusetzen ist (287). In der Literatur lassen sich für PNN50 lediglich Normwerte im Rahmen von 24-h-Messungen finden (285). Zusätzlich zu statistischen Verfahren können auch geometrische Verfahren innerhalb der Methoden des Zeitbereichs zur Anwendung kommen, um mithilfe eines Histogramms der Intervallverteilung Rückschlüsse auf die autonome Regulation zu ziehen.

Des Weiteren sind die Methoden des Frequenzbereichs anzuführen, die mittels Spektralanalyse dazu in der Lage sind, Frequenzkomponenten der Herzfrequenz zu quantifizieren. Hierbei werden Hochfrequenzband (HF), Niedrigfrequenzband (LF) und sehr niedriges Frequenzband (VLF) voneinander unterschieden (288). Das HF spiegelt die parasympathische Aktivität wider. Oszillationen in diesem Bereich beschreiben die durch parasympathische Reflexe gesteuerte RSA (204, 285). Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass Veränderungen im LF-Band die sympathische Aktivität wiedergeben und eine Erhöhung des Niedrigfrequenz- bzw. Verminderung des Hochfrequenzanteils auf eine sympathische Dominanz zurückzuführen ist (139, 286, 289). In neueren Studien wird allerdings eine komplexe Interaktion von parasympathischen, sympathischen und anderen Faktoren vermutet, wobei wahrscheinlich sogar parasympathische Faktoren den größten Anteil an der Variabilität des LF-Bands besitzen (290).

Auch die Oszillationen im VLF-Band werden unterschiedlichen physiologischen Mechanismen zugeschrieben. Es werden sowohl Einflüsse von Stoffwechsel und zirkadianer Rhythmik (291, 292) als auch von vasomotorischen Komponenten der Thermoregulation angenommen (285). Die Summe der Leistungen in den einzelnen Bereichen wird als

Gesamtleistung (TP) bezeichnet. Diese lässt sich physiologisch ähnlich wie SDNN interpretieren, wobei sie lediglich periodische HR-Prozesse beschreibt und keine nicht-linearen und nicht-periodischen Anteile enthält (287). Mittels nicht-linearer Analysen lassen sich auch nicht-lineare Charakteristiken der HRV-Veränderung, die nicht über Methoden des Zeit- oder Frequenzbereichs erfasst werden können, wiedergeben. Die nicht-linearen Analysen sind dadurch charakterisiert, dass sie im Gegensatz zu den Methoden des Frequenz- und Zeitbereichs eher qualitative Aspekte der NN-Intervalle erfassen und damit robuster gegenüber Artefakten sind (293). Sie kommen daher insbesondere im Rahmen von Langzeitmessungen zum Einsatz. Es werden beispielsweise der Poincaréplot, die trendbereinigte Fluktuationsanalyse oder der Rekurrenzplot angewandt.

Während zwischen einigen HRV-Parametern eine enge Korrelation besteht, sind andere unabhängig voneinander. Unter Beachtung dieser Abhängigkeiten lassen sich die Parameter in drei Gruppen unterteilen, wobei in jeder Gruppe die Korrelation der Parameter untereinander bei $r > 0.9$ liegt (287). Gruppe eins besteht aus TP und SDNN, Gruppe zwei aus LF- und VLF-Band, die dritte Gruppe beinhaltet HF-Band, RMSSD und pNN50. Es ist davon auszugehen, dass alle Parameter innerhalb einer Gruppe ähnlichen Einflüssen unterliegen (294).

Tabelle 5: Gebräuchliche Parameter für die HRV des Zeitbereichs (Quelle: Böckelmann & Sammito (194))

<i>Variabilitätsmaß</i>	<i>Messeinheit</i>	<i>Definition und Erklärung</i>	<i>Aktivität als Teil des autonomen Nervensystems</i>
Mittlerer RR	Millisekunde (ms)	Mittelwert aller NN-Intervalle	-
SDNN	ms	„Standard deviation of NN intervals“ - Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich	Sympathikus und Parasympathikus
SDANN	ms	„Standard deviation of the average NN intervals“ - Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-Minuten-NN-Intervalle zur Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen	keine klare Zuordnung
RMSSD	ms	„Root Mean Square of successive differences“ - Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	Parasympathikus
SDNN-Index	ms	Mittelwert der Standardabweichungen von allen normalen NN-Intervallen von 5-min-Segmenten aus dem 24-h-EKG	Keine klare Zuordnung
NN50	Keine Einheit	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen	Parasympathikus
pNN50	%	Prozentsatz aufeinander folgender NN-Intervalle, die mehr als 50ms differieren	Parasympathikus
HRV triangular Index	Keine Einheit	Integral der Dichteverteilung bzw. Quotient aus der absoluten Anzahl der NN-Intervalle zur Anzahl der modalen NN-Intervalle	Keine klare Zuordnung
TINN	ms	Länge der Basis des minimalen quadratischen Unterschiedes der triangulären Interpolation für den höchsten Wert des Histogramms aller NN-Intervalle	Keine klare Zuordnung

Tabelle 6: Gebräuchliche Parameter für die HRV des Frequenzbereichs (Quelle: Böckelmann & Sammito (194))

Variabilitätsmaß	Messeinheit	Definition und Erklärung	Aktivität als Teil des autonomen Nervensystems
TP	ms ²	„Total Power“ - Gesamtleistung und Gesamtspektrum; entspricht Energiedichte im Spektrum von 0,00001 bis 0,4Hz	Keine klare Zuordnung
VLF	ms ²	„Very low frequency power“ - Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,003-0,04Hz	Parasympathikus
VLF%	%	Prozentualer VLF-Anteil am Gesamtspektrum	Parasympathikus
LF	ms ²	„Low frequency power“ - Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04-0,15Hz	Sympathikus und Parasympathikus
LF%	%	Prozentualer LF-Anteil am Gesamtspektrum	Sympathikus und Parasympathikus
HF	ms ²	„High frequency power“ - Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15Hz-0,40Hz	Parasympathikus
HF%	%	Prozentualer HF-Anteil am Gesamtspektrum	Parasympathikus
LF nu	Nu	„Low frequency normalized unit“, entspricht $LF / (TP - VLF) \times 100^a$	Sympathikus und Parasympathikus
HF nu	Nu	„High frequency normalized unit“, entspricht $HF / (TP - VLF) \times 100$	Parasympathikus
LF/HF	Keine Einheit	Quotient der LF und HF	-

Tabelle 7: Gebräuchliche Parameter der HRV aus nichtlinearen Analysen (Quelle: Böckelmann & Sammito (194))

Methode	Variabilitätsmaß	Messeinheit	Definition und Erklärung	Aktivität als Teil des autonomen Nervensystems
Poincaré-Plot	DL	ms	Länge des Längsdurchmessers der 95%-Vertrauensellipse	Keine klare Zuordnung
	DQ	ms	Länge des Querdurchmessers der 95%-Vertrauensellipse	Keine klare Zuordnung
	SD1	ms	Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser ^a	Parasympathikus
	SD2	ms	Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser ^a	Sympathikus und Parasympathikus
Detrended-fluctuation-Analyse (DFA) oder trendbereinigende Fluktuationsanalyse	DFA1	Keine Einheit	Grad der Zufälligkeit/Korrelation; reicht von 0,5 (zufällig) bis 1,5 (korreliert) mit Normalwerten um 1,0; wird häufig als nichtlinearer Parameter für kurze NN-Intervall-Daten genutzt	Keine klare Zuordnung
	DFA2	Keine Einheit	Wird häufig als nichtlinearer Parameter für NN-Intervalle längerer Aufzeichnungsdauer genutzt, reduzierte Werte sind assoziiert mit einer schlechten Prognose	Keine klare Zuordnung
Recurrence-Plot	L _{mean}	Schläge	„Mean line length“	Keine klare Zuordnung
	L _{max}	Schläge	„Max line length“	Keine klare Zuordnung

Im Rahmen der Interpretation ist es zunächst erforderlich, die zur Beantwortung der individuellen Fragestellung geeigneten Parameter und deren geeignete Messdauer auszuwählen. Darüber hinaus sind die potenziell auftretenden großen interindividuellen Unterschiede der HRV zu berücksichtigen, die durch multiple Einflussfaktoren auf die HRV bedingt sind (143).

Aufgrund der großen Variabilität sollten die Messungen stets gemeinsam mit einer Ruhe-HRV-Analyse und, wenn möglich, wiederholt unter gleichen Bedingungen stattfinden (143).

1.3.3.3 Aktuelle Studienlage zur therapeutischen Wirksamkeit von HRV-Biofeedback

In Studien zeigte HRV-Biofeedback eine Wirksamkeit bei zahlreichen somatischen Erkrankungen, wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (295), Asthma (296), kardialen Erkrankungen (297, 298) und Bluthochdruck (299, 300). Einige Studien sprechen auch für einen positiven Effekt bei psychischen Störungen. So war im Rahmen eines HRV-BF-Trainings bei Patient*innen mit PTBS eine Verbesserung der PTBS-Symptomatik bei gleichzeitiger Erhöhung der HRV nachweisbar (301). Auch bei Patient*innen mit Fibromyalgie (302) und Depressionen (303, 304) konnte eine Verbesserung der Symptomatik bei Normalisierung der HRV erreicht werden. Im Rahmen einer Vorstudie an Patient*innen mit depressiver Störung führte HRV-Biofeedback als alleinige Interventionsmaßnahme zur Abnahme der Herzfrequenz und Erhöhung der HRV bei gleichzeitiger Abnahme von Angstsymptomen und depressiver Symptomatik (304). Bei Patient*innen mit Panikstörung zeigte sich unter 0,1-Hz-Atmung eine erhöhte HRV bei gleichzeitiger Reduktion der Paniksymptome (14).

In Bezug auf diese Ergebnisse ist allerdings zu erwähnen, dass in keiner dieser Studien ein direkter Zusammenhang zwischen Symptomverbesserung und HRV-Erhöhung nachgewiesen werden konnte. Auch in weiteren Studien konnte kein Beleg für diesen Zusammenhang gefunden werden. So konnten de Jonge et al. keine Assoziation zwischen psychischen Symptomen und HRV zeigen (305). In der Querschnittsstudie von Virtanen et al. konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen HRV und psychologischen Faktoren, wie Angst, Depression, Somatisierung und Phobizität, nachgewiesen werden (306). Auch Verhoeven et al. fanden bei Patient*innen mit Depressionen keinen Zusammenhang zwischen HRV und Reizbarkeit (307). Dennoch erwies sich in einer systematischen Übersichtsarbeit, die 21 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einschloss, das HRV-Biofeedback sowohl gegenüber inaktiven als auch aktiven Kontrollgruppen als überlegen. Da allerdings nur in fünf

der 21 eingeschlossenen RCT psychische Störungen untersucht wurden, besteht hier insgesamt noch weiterer Forschungsbedarf (272).

Zudem wurde untersucht, wie häufig HRV-Biofeedback-Sitzungen stattfinden müssen, um einen Effekt auf Symptomlast und HRV zu erzielen. In einer Studie mit depressiven Patient*innen kam es bereits nach sechs Sitzungen innerhalb von zwei Wochen zu einer Erhöhung der HRV-Parameter bei gleichzeitiger Symptomabnahme, die sich auch im 2-Wochen-Follow-up noch nachweisen ließ (304). In weiteren Studien, die Patient*innen mit Depressionen (303) und Fibromyalgie (302) einschlossen, zeigte sich ein Anstieg nach zehn wöchentlichen Sitzungen, der jedoch nach drei Monaten nicht mehr registriert werden konnte. Insgesamt scheinen mindestens zehn Sitzungen HRV-Biofeedback notwendig zu sein, um eine Verbesserung der psychischen Symptomatik und der HRV-Parameter zu bewirken (308).

Ableitung der Fragestellung

Studien haben wiederholt gezeigt, dass bei Patient*innen mit Panikstörung ein Zustand vermehrter Inflammation vorliegt, der sich durch erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine im peripheren Blut manifestiert (5-9). Die genaue Rolle der Inflammation in der pathophysiologischen Genese der Panikstörung ist jedoch unklar. Während in neueren Studien der Einfluss von Neuroinflammation als Mitauslöser von Paniksymptomen diskutiert wird (10, 11), verstehen andere Forschende den nachgewiesenen Entzündungszustand als eine Reaktion des Systems auf eine vorliegende autonome Dysbalance (10). Diese Dysbalance zeigt sich in einer erniedrigten HRV bei Patient*innen mit Panikstörung (12-16). In mehreren experimentellen und klinischen Studien konnten reziproke Beziehungen zwischen inflammatorischen Prozessen und dem autonomen Nervensystem nachgewiesen werden (19-23). Die wechselseitige Beeinflussung inflammatorischer und autonomer Prozesse spielt offenbar eine wesentliche Rolle im pathophysiologischen Verständnis von Panikstörungen. Zudem bildet ein umfassenderes Verständnis dieser Wechselwirkungen die Grundlage für die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze.

Vermutlich können pharmakologische und nicht-pharmakologische Ansätze, die zum einen die Aktivität des sympathischen Nervensystems dämpfen und zum anderen das parasympathische Nervensystem aktivieren, als mögliche Behandlungsmethoden zur Unterdrückung der Inflammation eingesetzt werden (10). Ausgehend von dem Verdacht des Vorliegens eines generellen Entzündungszustandes bei Patient*innen mit Panikstörung (234) und der nachweislich reduzierten HRV (3), wird angenommen, dass mittels HRV-Biofeedback, über die Stimulation des Nervus vagus und seiner anti-entzündlichen Efferenzen, positiv auf Zytokin-Konzentration und HRV eingewirkt werden kann. Das Ziel der vorliegenden Studie besteht deshalb darin, die Effekte einer HRV-BF-Intervention auf HRV, IL-1 β -Konzentration und Symptomsschwere bei Patient*innen mit Panikstörung zu untersuchen. Dadurch sollen weitere Hinweise auf den Pathomechanismus der Panikstörung und die Ableitung möglicher therapeutischer Maßnahmen gewonnen werden.

Aufgrund der erwarteten reduzierten sympathischen Aktivität bei erhöhter vagaler Aktivität, stimuliert über vagale anti-entzündliche Efferenzen (225, 304), wird bei Proband*innen der Experimentalgruppe eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verstärkte Produktion anti-entzündlicher Zytokine bei verringerter Produktion pro-entzündlicher Zytokine vermutet.

Des Weiteren wird angenommen, dass es zu einer Reduktion von Symptomschwere und psychologischen Komorbiditäten kommen wird. Daher werden die folgenden Hypothesen in Bezug auf Unterschiede und Zusammenhänge aufgestellt:

H_U: Die Effekte eines HRV-Biofeedbacktrainings und eines Schein-HRV-Biofeedbacktrainings unterscheiden sich:

H_{U1}: hinsichtlich der Reduktion der Schwere von Paniksymptomen, Depressivität und Angstsensitivität zum Zeitpunkt T10 im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

H_{U2}: hinsichtlich der Veränderungen von HRV-Parametern insofern, dass die mit einer Parasympathikus-Aktivierung assoziierten Parameter ansteigen.

H_{U3}: hinsichtlich der Plasmakonzentration des proentzündlichen Zytokins Interleukin IL-1 β insofern, dass diese nach Durchführung eines HRV-Biofeedbacktrainings abnimmt.

H_Z: Es gibt einen Zusammenhang zwischen den Herzratenvariabilitätsparametern, der IL-1 β -Konzentration und der Symptomschwere beziehungsweise der Veränderung dieser Variablen im Zeitverlauf (Δ T10-T1).

Material und Methoden

1.4 Studiendesign und Ablauf

1.4.1 Studiendesign

Die Datenerhebung von 40 Personen mit Panikstörung wurde von Juli 2017 bis Juli 2020 durchgeführt. Die Studie bediente sich eines randomisiert-kontrollierten Versuchskontrollgruppendesigns. Unter Verwendung eines computergenerierten Algorithmus wurden die Personen mit Panikstörung entweder der HRV-BF-Gruppe oder der HRV-Schein-BF Gruppe zugeteilt.

Das Studienprotokoll wurde von der örtlichen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland, genehmigt (Nr. 2019-14149). Nach erfolgreicher Teilnahme erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro.

1.4.2 Studienablauf

Die Proband*innen wurden mittels Online-Ausschreibungen und Zeitungsinseraten rekrutiert. Alle Patient*innen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Nachdem die Teilnehmenden in der ersten Sitzung sowohl schriftlich als auch mündlich über den weiteren Ablauf der Studie und die Funktionsweise von HRV-Biofeedback aufgeklärt worden waren, wurde eine schriftliche Bestätigung ihrer Teilnahmebereitschaft eingeholt. Im Anschluss daran wurden die weiteren Sitzungen (T2-T10) geplant (vgl. Abbildung 4).

Bei allen Proband*innen wurden jeweils vor der ersten 20-minütigen Sitzung (pre) und vor der zehnten 20-minütigen Sitzung (post) HRV und Herzfrequenz während einer fünfminütigen Ruhe-Baseline-Messung beurteilt. Gemäß der Empfehlungen von Piferi wurde den Proband*innen zur Kontrolle von störenden Einflüssen, wie Erwartungsangst oder Langeweile, währenddessen ein Meeresfilm gezeigt (309).

Die Proband*innen der HRV-BF-Gruppe wurde vor den BF-Sitzungen instruiert, ihre HRV-Parameter mittels metronomischer Taktatmung zu maximieren. Dahingegen erhielten die Proband*innen der HRV-Schein-BF-Gruppe diese Anweisung nicht. Die Proband*innen der HRV-BF-Gruppe absolvierten insgesamt zehn Sitzungen (T1-T10) á 20 Minuten eines HRV-

Biofeedbacktrainings mit 0,1-Hz-Atmung über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Proband*innen der HRV-Schein-BF-Gruppe führten über den gleichen Zeitraum zehn 20-minütige Schein-HRV-BF-Sitzungen, ohne Stimulation der Atmung über ein HRV-BF-System, durch.

Zusätzlich wurden die Proband*innen der HRV-BF-Gruppe angeleitet, mithilfe einer Audiospur täglich zwei 20-minütige Heimtrainingseinheiten zu absolvieren. Dabei diente die Audiospur dazu, den Proband*innen mittels zweier unterschiedlicher Töne die Dauer von Inspiration und Expiration vorzugeben. Hiermit sollten sechs Atemzüge pro Minute erreicht werden, was der Resonanzfrequenz von 0,1 Hz entspricht.

Darüber hinaus wurden die Zytokin-Konzentrationen im Blutserum aller Proband*innen zu bestimmten Sitzungen (T1, T10) erhoben. In der ersten Sitzung (T1) wurden die soziodemografischen Daten (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Rauchen, Medikation) der Proband*innen mittels eines standardisierten Gesundheitsfragebogens erfasst. Zusätzlich wurde in der ersten (T1) und der letzten Sitzung (T10) die psychische Verfassung mittels verschiedener Selbsteinschätzungsfragebögen erhoben.

Anhand der Panik- und Agoraphobieskala (PAS) wurde der initiale Schweregrad der Paniksymptome bestimmt, um im Anschluss die Wirkung von HRV-BF und Schein-HRV-BF auf die Symptomstärke beurteilen zu können.

Zum Ausschluss bzw. Nachweis möglicher unterschiedlicher psychologischer Determinanten zwischen den Gruppen wurden folgende weitere Fragebögen verwendet: Angstsensitivitätsindex (ASI); Becks-Depressionsinventar-II (BDI-II); Mobilitätsinventar (MI); Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV); Herzangstfragebogen (HAF); Fragebogen zum motorischen Funktionsstatus (FFB-Mot) und das State-Trait-Angstinventar (STAI).

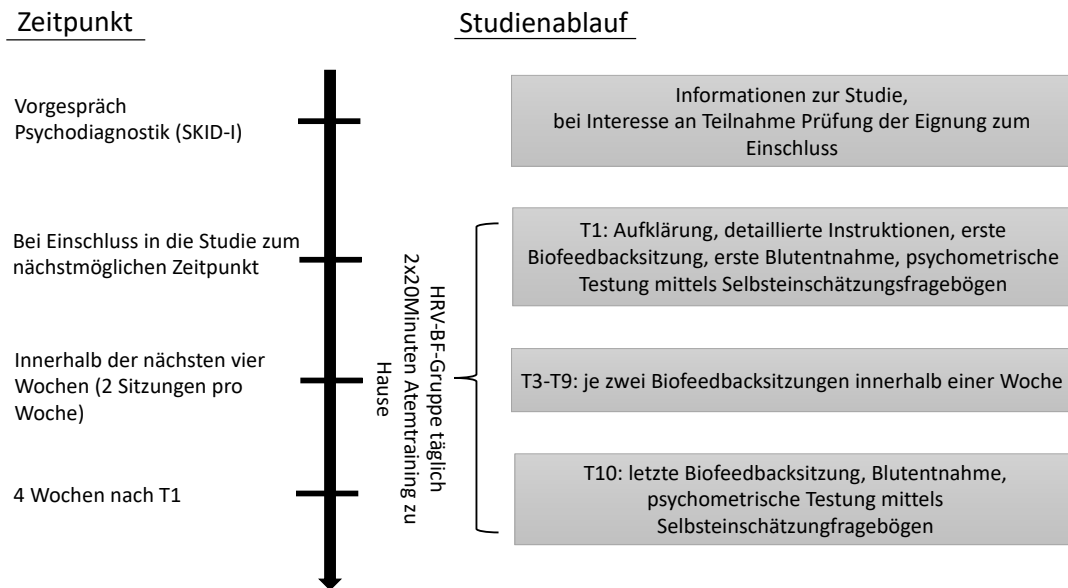


Abbildung 4: Skizzierung des Studienablaufs

1.5 Die Stichprobe

1.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

1.5.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterium galt ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren sowie eine im Vorfeld diagnostizierte Panikstörung (gemäß strukturiertem klinischem Interview für DSM-IV, Achse 1: Psychische Störungen (SKID-I)(41)). Zudem musste es sich bei der Panikstörung um die Primärdiagnose handeln, wobei auch andere psychische Störungen, wie beispielsweise leichte Episoden einer Major Depression oder spezifische Phobien, vorliegen durften.

1.5.1.2 Ausschlusskriterien

Die Proband*innen durften zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht psychotherapeutisch behandelt werden und bis zu vier Wochen vor dem ersten Messzeitpunkt keine zentralwirksamen Medikamente, wie Antidepressiva, Anxiolytika etc. eingenommen haben. Dies galt auch für Herzfrequenz und HRV beeinflussende Medikamente, wie ACE-Hemmer, Antiarrhythmika und Beta-Rezeptorenblocker. Im Vorfeld wurden psychotische Störungen, bipolare Störungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Zwangsstörungen, Essstörungen und Abhängigkeitserkrankungen nach DSM-IV ausgeschlossen. Es durften

auch keine akute Suizidalität und keine Zustände, die die Interpretation der Herzfrequenz- und Herzratenvariabilitätsanalyse verfälschen könnten, vorliegen. Hierunter fallen zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder eine Rhythmisierung mittels Herzschrittmacher. Daneben galt das Vorliegen einer Schwangerschaft oder einer schweren chronischen körperlichen Erkrankung (z. B. Diabetes mellitus oder maligne Tumorerkrankung) als Ausschlusskriterium.

1.5.2 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden 40 Personen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie in die Studie aufgenommen. Von den Proband*innen hatten $n = 22$ zusätzlich die Diagnose Agoraphobie erhalten und $n = 10$ litten unter komorbiden psychischen Störungen. Die Proband*innen wurden randomisiert in die HRV-BF-Interventionsgruppe ($n = 20$) und die Schein-HRV-BF-Gruppe ($n = 20$) aufgeteilt.

Das Durchschnittsalter lag in der Interventionsgruppe bei 35,45 (15.93) Jahren und in der Kontrollgruppe bei 34,15 (14.42) Jahren. In beiden Gruppen war der Anteil der weiblichen Probandinnen etwas höher als jener der männlichen Probanden und betrug 70 % ($n = 14$) in der Interventionsgruppe und 60 % ($n = 12$) in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 8).

In der Interventionsgruppe waren 95 % ($n = 19$) der Proband*innen deutscher Abstammung, wobei eine Angabe fehlte. In der Kontrollgruppe waren 80 % ($n = 16$) der Probanden deutscher, 15 % ($n = 3$) syrischer und 5 % ($n = 1$) türkischer Abstammung.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 60 % ($n = 12$) der Proband*innen der Interventionsgruppe berufstätig, 35 % ($n = 7$) befanden sich noch in Studium oder Ausbildung und 5 % ($n=1$) waren arbeitslos. In der Kontrollgruppe waren 55 % ($n = 11$) der Proband*innen berufstätig, 30 % ($n=6$) in Ausbildung oder Studium, 5 % ($n = 1$) im Ruhestand und 5 % ($n = 1$) arbeitslos. Ein Proband der Kontrollgruppe machte keine Angaben zur beruflichen Situation.

An zusätzlichen chronischen Erkrankungen litten 55 % ($n = 11$) der Proband*innen der Interventionsgruppe und 35 % ($n = 7$) in der Kontrollgruppe. In Bezug auf die psychiatrischen Diagnosen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 8).

Zum Vergleich der beiden Versuchsgruppen im Rahmen der Stichprobenbeschreibung wurden t-Tests für die Parameter Alter, Body Mass Index (BMI) und durchschnittliche

Schlafdauer durchgeführt, für das Geschlecht, den Rauchstatus und die Medikamenteneinnahme kamen Chi-Quadrat-Tests zur Anwendung. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Soziodemographische Charakteristiken von Interventionsgruppe und aktiver Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T1

	Probanden mit PD (n=40)		df	t/ χ^2	p
	HRV-BF-Interventionsgruppe	Schein-HRV-BF-Kontrollgruppe			
<u>Diagnosen</u>	<u>n (%)</u>	<u>n (%)</u>			
PS ohne Agoraphobie, n (%)	9 (45)	9 (45)	1	0.00	>.999 ^b
PS mit Agoraphobie, n (%)	11 (55)	11 (55)			
Komorbide psychische Störung/en, n (%)	4 (20)	6 (30) ^c	1	0.69	.408 ^b
<u>Soziodemographische Daten</u>	<u>n (%)</u>	<u>n (%)</u>			
Total	20	20			
Weiblich	14 (70)	12 (60)	1	0.44	.507 ^b
Raucher	5(25)	3 (15) ^c	1	0.51	.476 ^b
Medikamenteneinnahme	10 (50)	6 (30)	1	1.40	.236 ^b
	<u>M (SD)</u>	<u>M (SD)</u>			
Alter	35.45 (15.93)	34.15 (14.42)	38	-0.27	.788 ^a
Body mass index	20.50 (4.17) ^c	21.92 (4.53) ^c	36	1.01	.321 ^a
Durchschnittlicher Schlaf in h	7.05 (1.01)	7.33 (0.86) ^c	37	0.93	.360 ^a

Anmerkungen. PD = Panikstörung; ^a =Independent Student t test; ^b = χ^2 test; ^c = Unterstichprobe mit n = 19 Probanden

Auch hinsichtlich der psychometrischen Messungen zum Zeitpunkt T1 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und aktiver Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 9). Nach PAS erreichten beide Gruppen im Durchschnitt einen Wert, der einer leichten Symptomausprägung entspricht (9-18 Summenpunkte) (310). Im BDI-II deutete der Mittelwert in beiden Gruppen auf das Vorliegen milder bis moderat ausgeprägter depressiver Symptome hin (mild-moderat ausgeprägte Symptome = 11-17 Punkte). Diese Punktzahl entspricht nach BDI-II noch keiner klinischen Relevanz (klinische Relevanz >18 Punkte) (311).

Im AKV-Manual sind Cut-off-Werte festgelegt worden. Wenn die ermittelte Punktzahl diejenige des festgelegten Cut-offs überschreitet, dann befinden sich die Proband*innen im Bereich ‚Angst‘, bei Unterschreiten im Bereich ‚keine Angst‘. Die Cut-off-Werte liegen für den Fragebogen zu angstbezogenen Kognitionen (ACQ) bei 2.29, für den Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen (BSQ) bei 2.37, für MI alleine bei 2.37 und für MI begleitet bei 1.79 (312). Im ACQ, MI alleine und MI begleitet sind beide Gruppen noch knapp im Bereich ‚keine

Angst', während sich im BSQ die Proband*innen beider Gruppen bereits im Bereich ‚Angst‘ befinden. Für den Herzangstfragebogen existiert kein Cut-off-Wert, aber es liegen bei unterschiedlichen Patient*innengruppen ermittelte Vergleichswerte vor.

Der Skalenscore 0 ist gleichzusetzen mit der Abwesenheit von Angst, während der Skalenscore 4 dem Empfinden größter Angst entspricht. Zum Zeitpunkt T1 befinden sich beide Gruppen im mittleren Bereich (vgl. Tabelle 9).

Im FFB-Mot erzielten die Proband*innen, gemessen an alters- und geschlechtsnormierten Vergleichswerten, eher unterdurchschnittliche Ergebnisse (313). Bei dem STAI liegen die Cut-off-Werte für einen klinisch relevanten Angststadium bei 39-40 Punkten. Diesen Cut-off-Wert überschreiten alle Proband*innen zum Zeitpunkt T1 (vgl. Tabelle 9) (314).

Tabelle 9: Psychometrische Charakteristiken von Interventions- und aktiver Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T1

	Probanden mit PD (n=40)		df	t	p
	HRV-BF-Interventionsgruppe M(SD)	Schein-HRV-BF-Kontrollgruppe M (SD)			
<u>Psychometrische Messungen</u>					
ASI Summenscore	28.18 (11.35)	32.97 (11.52) ^c	36	1.29	.205
BDI-II	15.20 (8.54)	16.93 (11.16)	38	0.55	.586
MI alleine	1.67 (0.52)	2.00 (0.84) ^a			
	0.76 (0.15) ^e	0.70 (0.19) ^e	38	-1.00	.322
MI begleitet	1.34 (0.34) ^a	1.57 (0.61) ^a	38	1.47	.151
ACQ	1.95 (0.47) ^a	2.21 (0.57) ^b			
	0.28 (0.10) ^d	0.33 (0.12) ^d	37	1.34	.188
BSQ	2.43 (0.67) ^b	2.78 (0.73)	37	1.57	.125
PAS Summenscore	16.30 (7.73)	17.30 (10.42)	38	0.35	.732
FFB-Mot	41.16 (13.56) ^b	42.68 (17.06) ^{a,b}			
	0.29 (0.13) ^d	0.30 (0.14) ^d	38	0.21	.838
HAF	1.44 (0.65)	1.64 (0.71)	38	0.91	.370
STAI	47.80 (5.02)	46.60 (5.93)	38	-0.69	.494

Anmerkungen. ^a = keine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk; ^b = Unterstichprobe mit n = 19; ^c = Unterstichprobe mit n = 18; ^d = normalverteilte Daten nach dekadischem logarithmieren; ^e = normalverteilte Daten nach Box-Cox Transformation; PD = Panikstörung; ASI = Angstsensitivitätsindex; BDI-II = Beck – Depressions – Inventar II; MI = Mobilitätsinventar; ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire; BSQ = Body Sensations Questionnaire; PAS = Panik – und Agoraphobieskala; FFB – Mot = Fragebogen zur Erfassung des motorischen Funktionsstatus; HAF = Herzangstfragebogen; STAI = State – Trait – Angstinventar

1.6 Erhebungsinstrumente und Messparameter

1.6.1 Psychometrische Tests

1.6.1.1 *Das Strukturierte klinische Interview für DSM IV (SKID-I)*

Als teilstandardisiertes diagnostisches Gespräch dient der SKID-I der validen und reliablen Diagnoseerfassung potenzieller Studienteilnehmer (41). Zur sicheren Diagnosestellung vor Einschluss in die Studie wurde der SKID-I mit allen potenziellen Studienteilnehmern durchgeführt. Die Interviews wurden ausschließlich durch geschultes Personal vorgenommen und von erfahrenen Therapeuten supervidiert. Im Rahmen des SKID-I werden zunächst anhand eines Explorationsleitfadens allgemeine Informationen zur Symptomatik der potenziellen Teilnehmer erhoben (Achse III), biosoziale Daten erfasst (Achse IV) und Beobachtungen zum psychosozialen Funktionsniveau festgehalten (Achse V). Im nachfolgenden strukturierten Interview liegt der Fokus auf Störungen und Symptomen der Achse I des DSM-IV (41).

1.6.1.2 *Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)*

Die PAS dient der Schweregraderfassung von Paniksymptomen bei Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie über den Zeitraum von einer Woche. Es existiert sowohl eine Selbstbeurteilungs- als auch eine Fremdbeurteilungsversion, wobei im Rahmen der vorliegenden Studie ausschließlich die Selbstbeurteilungsversion genutzt wurde. Beide Versionen beinhalten die gleichen 13 Items in fünf unterschiedlichen, lebensqualitätseinschränkenden Bereichen: agoraphobische Vermeidung, Panikattacken, Erwartungsangst, gesundheitsbezogene Sorgen und Funktionsbeeinträchtigungen. Das Ziel der PAS ist die differenzielle Beurteilung zur Therapieverlaufskontrolle und zum Wirksamkeitsnachweis verschiedener Therapieformen anhand des Summenscores und der Subscores der einzelnen Bereiche. Die interne Konsistenz der Selbstbeurteilungsversion liegt bei $\alpha = .86$ (310).

1.6.1.3 Angstsensitivitätsindex (ASI)

Die Angstsensitivität beschreibt die Neigung eines Individuums, Körpergefühle, die im Kontext von Angst erlebt werden, als bedrohlich wahrzunehmen. Der ASI ist ein Selbsteinschätzungsinstrument und besteht aus 16 Items, die die Sensibilität gegenüber angstbezogenen Empfindungen erfassen sollen (312). Anhand dieser Items wird abgefragt, wie stark eine Person davon überzeugt ist, dass Angst oder die mit Angst assoziierten körperlichen Symptome schädigende psychische, soziale oder physische Konsequenzen nach sich ziehen (315). Die einzelnen Items werden anhand einer fünfstufig verankerten Skala (0=sehr wenig - 4=sehr stark) beurteilt. Die Gesamtpunktzahl kann dabei zwischen 0 und 64 liegen (316). In zahlreichen Studien wurde der ASI auf Validität und Reliabilität hin geprüft (317). Die Test-Retest-Reliabilität beträgt $r = .75$ (318) und der ASI ist intern konsistent (Cronbach's $\alpha = .88$) (319).

1.6.1.4 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)

Das BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das aus 21 Items besteht. Es dient dazu, depressive Symptome im Zeitraum von einer Woche anhand deren Schwere zu erfassen (311). Das BDI-II eignet sich auch zur Verlaufsbeurteilung einer depressiven Symptomatik. Innerhalb der 21 Items werden jeweils vier Aussagen zu möglichen Symptomen einer Depression getroffen, die unterschiedliche Schweregrade widerspiegeln sollen und die Diagnosekriterien der Major Depression umfassen. Diesen Aussagen ordnen die Proband*innen Punktwerte zwischen 0 = "Symptom ist nicht vorhanden" und 3 = "starke Symptomausprägung" zu. Die Punktwerte werden addiert, wobei ab einem Wert von 18 von einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik auszugehen ist. Das BDI-II ist reliabel ($r = .72$ bis $r = .89$) und intern konsistent (Cronbach's $\alpha = .89$) (320).

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

Der AKV besteht aus drei Fragebögen und ist ein Screening-Instrument für Panikstörung, Agoraphobie und somatoforme Beschwerden. Aufgrund seiner Sensitivität für

Therapieeffekte dient er zudem der Diagnostik, Therapieplanung und Erfolgskontrolle bei Angstpatienten. Durch die Kombination der drei Fragebögen lassen sich Vermeidungsverhalten (allein und in Begleitung einer weiteren Person) (Mobilitätsinventar; MI) (321), zentrale Befürchtungen (Fragebogen zu angstbezogenen Kognitionen; ACQ) (322) und interne Angstauslöser (Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen; BSQ) (322) differenziert diagnostizieren. Die Beurteilenden sollen anhand einer fünfstufig verankerten Skala einzelne Aussagen (MI:26; ACQ:14; BSQ:17) hinsichtlich deren Zutreffen einschätzen. Die internen Konsistenzen liegen zwischen $\alpha = .74$ und $\alpha = .97$ (315).

1.6.1.6 Fragebogen zur Erfassung des motorischen Funktionsstatus (FFB-Mot)

Der FFB-Mot ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung des motorischen Funktionsstatus. In der im Rahmen der vorliegenden Studie verwendeten Standardversion des FFB-Mot werden innerhalb von 20 Items die motorischen Dimensionen Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit und Koordination erfasst (323). Neben der Standardversion existieren auch eine Kurzfassung und modifizierte Versionen für ältere Menschen oder Sportler*innen. Anhand einer fünfstufig verankerten Skala („ich habe keine Probleme“ = 5 Punkte bis „ich kann diese Tätigkeit nicht“ = 1 Punkt) sollen Proband*innen den subjektiv empfundenen Schwierigkeitsgrad von unterschiedlichen Bewegungsaufgaben einschätzen. Der aus den Antworten gebildete Summenscore stellt ein Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit der Proband*innen dar. Die interne Konsistenz liegt bei $\alpha = .87$ bis $\alpha = .92$. In der Standardfassung zeigt sich eine Test-Retest-Reliabilität von $r = .89$ bei Frauen und $r = .90$ bei Männern (323).

1.6.1.7 Herzangstfragebogen

Der Herzangstfragebogen ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, mit dessen Hilfe auf die eigene Herzgesundheit bezogene Ängste analysiert werden können. Im Rahmen des Fragebogens werden kardio-protective bzw. kardio-phobische Verhaltensweisen der Proband*innen und deren individuelle Aufmerksamkeit in Bezug auf kardiale Empfindungen erörtert. Der Herzangstfragebogen umfasst insgesamt 17 Items, die sich in die Unterkategorien Furcht, Vermeidung und Selbstaufmerksamkeit eingruppiert lassen.

Die Fragen werden durch die Proband*innen anhand einer fünfstufigen Likertskala (0 = nie bis 4 = immer) bewertet. Die interne Konsistenz für den Summenscore liegt bei $\alpha = .83$ (324).

1.6.1.8 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Angst ist eine zumeist negativ konnotierte Emotion und zeigt sich beispielsweise durch das Gefühl von Nervosität, Anspannung, Unruhe oder Besorgtheit (325). Allgemein wird zwischen situationsbezogenen, vorübergehenden Angstzuständen (State-Angst) und Angst als dauerhafter, stabiler Persönlichkeitseigenschaft (Trait-Angst) unterschieden. Im STAI werden beide Formen der Angst berücksichtigt. Das STAI beinhaltet zwei unterschiedliche Fragebögen (STAI-S für State-Angst und STAI-T für Trait-Angst) mit jeweils 20 unterschiedlichen Aussagen, die anhand einer vierstufig verankerten Skala bewertet werden (STAI-S: 1 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“; STAI-T: 1 = „fast nie“ bis 4 = „fast immer“). Beide Verfahren weisen eine interne Konsistenz von $\alpha = .90$ auf. Die Retest-Reliabilität liegt bei STAI-S bei $r = .72$ bis $r = .53$ und bei STAI-T bei $r = .77$ bis $r = .90$ (314).

1.6.2 HRV-Messungen

Zur Durchführung des HRV-Biofeedbacktrainings wurde das standardisierte Gerätesystem HRV-Scanner Set Study (BioSign, Ottenhofen, Germany) genutzt. Die Teilnehmenden beider Gruppen wurden in aufrechter Sitzposition vor einem Monitorbildschirm platziert und mittels zweier Elektroden auf der Brust verkabelt. Während der fünfminütigen Ruhe-Baseline-Messung wurden die Proband*innen dazu aufgefordert, sich zu entspannen und die Dokumentation „Welt unter dem Meer“ anzusehen (309).

Vor der ersten HRV-BF- bzw. Schein-HRV-BF-Sitzung wurden die Teilnehmenden ausführlich über die Wirkweise des HRV-Biofeedback-Trainings und die physiologischen Zusammenhänge informiert. Zusätzlich erhielten sie vor jeder Sitzung eine kurze Einweisung in die folgende Trainingseinheit.

In der HRV-BF-Interventionsgruppe wurde den Studienteilnehmenden während der Intervention die aktuelle HRV mithilfe eines sich auf dem Bildschirm auf und ab bewegenden Ballons rückgemeldet. Gleichzeitig wurden sie durch einen visuellen Taktgeber in Form eines Atembalkens dazu angeleitet, eine 0,1-HZ-Resonanzfrequenz anzustreben (entspricht sechs

Atemzyklen pro Minute). Bei Erreichen dieser vorgegebenen Atemfrequenz und der daraus resultierenden Erhöhung der HRV kam es zu einem Ansteigen des Ballons. Die Teilnehmenden wurden dazu aufgefordert, den Ballon während der gesamten Sitzung in einer oberen Position zu halten.

In der Schein-HRV-BF-Gruppe wurde die HRV hingegen nicht visualisiert. Zudem hatten die Proband*innen keinen Atembalken als Taktgeber, sondern wurden lediglich dazu angehalten, sich zu entspannen, mit der Zielangabe, den Ballon auf gleicher Höhe zu halten.

1.6.3 Zytokin-Konzentrationen

Zu den Zeitpunkten T1 und T10 erfolgte eine Blutentnahme durch die Versuchsleiter*innen, deren fachliche Qualifikation hierzu im Vorfeld überprüft wurde. Für die Blutentnahme wurden folgende Materialien genutzt: Venenstauschlauch unterschiedlicher Hersteller*innen; sterilisierte Zellstofftupfer Pur-Zellin® Firma BODE Chemie GmbH, Hamburg; Hautantiseptik Cutasept® F, Firma BODE Chemie GmbH, Hamburg; Fixierpflaster Leukomed® I.V., Firma BSN medical GmbH, Hamburg; S-Monovette® 9 ml Z-Gel, Serum-Gel mit Gerinnungsaktivator, Firma Sarstedt, Nümbrecht; Multi-Adapter für S-Monovette®, Firma Sarstedt, Nümbrecht; Flügelkanüle Venofix®, Firma Braun.

Die Serum-Gel-Monovette wurde nach der Probengewinnung für mindestens eine halbe Stunde in aufrechter Position bei Raumtemperatur in einem Blutprobenständer stehen gelassen. Danach wurde die Probe in der vorbereiteten Zentrifuge (18 mm-Einsätze für Z-Gel-Monovetten, 20° C) für zehn Minuten bei einer relativen Zentrifugalbeschleunigung von 2500 G zentrifugiert.

Der farblose Überstand wurde nun aus dem Z-Gel-Röhrchen in acht zuvor etikettierte Tubes zu jeweils 500 µl abpipettiert. Anschließend wurden die Tubes vor Ort gesammelt und in der zugehörigen Box von Sarstedt bei -80 °C eingefroren. Nach Beendigung der Datenerhebung wurden die gesammelten Tubes in geeigneten Thermoisoliationsboxen an das Zentrallabor des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden versandt, wo die Analyse durchgeführt wurde.

Diese erfolgte mittels High Sensitivity ELISA der Firma TECAN. Dabei handelt es sich um einen enzymgebundenen Immunadsorptionstest zur quantitativen Bestimmung von

humanem IL-1 β . Das genaue Vorgehen kann den beiliegenden Arbeitsanweisungen der Firma TECAN entnommen werden (vgl. Kapitel 1.19, Anhang).

1.7 Statistische Auswertung

1.7.1 Datenaufbereitung

Die erhobenen Werte wurden auf Plausibilität und vorhandene Ausreißer kontrolliert. Vor der Anwendung von t -Tests und Varianzanalysen wurden alle Daten auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk Tests, auf Gleichheit der Fehlervarianzen mittels des Levene-Tests und auf Gleichheit der Kovarianzen mittels des Box-Tests überprüft. Einige Variablen wurden dekadisch logarithmiert oder einer Box-Cox-Transformation unterzogen, um eine lognormalverteilte Datenverteilung und eine Angleichung der Varianzen zu erreichen. Es sei darauf hingewiesen, dass t -Tests und Varianzanalysen robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung sind und daher auch bei nicht-normalverteilten Daten angewendet werden können (326-328). Da nur zwei Messzeitpunkte miteinander verglichen wurden, war eine Verletzung der Sphärizität nach Mauchly nicht zu erwarten.

1.7.1.1 Psychische Charakteristika der Stichprobe

Bei Analyse der Daten des MI (allein und begleitet), ACQ, FFB-Mot und HAF konnte keine Normalverteilung gemäß dem Shapiro-Wilk- Test nachgewiesen werden ($p < 0.05$).

Nach dekadischer Logarithmierung oder Box-Cox-Transformation waren jedoch alle Testwerte außer denen des MI (begleitet), normalverteilt. Die Gleichheit der Fehlervarianzen gemäß dem Levene-Test wurde für alle Parameter bestätigt. Beim ACQ wurde jedoch keine Homogenität der Kovarianzen gemäß Box-Test ($p = .032$) beobachtet. Trotzdem wurden ANOVA-Analysen aufgrund der Robustheit von t -Tests und Varianzanalysen für diese Tests durchgeführt (328).

1.7.1.2 HRV – Parameter

Mehrere Parameter wurden im Voraus dekadisch logarithmiert, um eine lognormalverteilte Datenverteilung zu erreichen. Mit Ausnahme der mittleren Herzfrequenz in der

Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T1 (vgl. Tabelle 11), waren alle Parameter nach der Log-Transformation normalverteilt. Die Gleichheit der Fehlervarianzen nach dem Levene-Test sowie die Gleichheit der Kovarianzen nach dem Box-Test wurden ebenfalls für alle Variablen bestätigt.

1.7.1.3 Interleukin-1 β

Die Interleukin-1 β -Konzentrationen waren zunächst nicht normalverteilt und wurden im Vorfeld der Analyse dekadisch logarithmiert, um einer Lognormalverteilung näherzukommen.

1.7.2 Datenauswertung

Nach der Stichprobenerhebung wurden die erhobenen Daten mittels IBM SPSS Statistics Version 27.0 ausgewertet. Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der soziodemografischen Daten, der Ergebnisse der psychometrischen Tests, der HRV-Parameter und der Interleukin-Konzentrationen zum Zeitpunkt T1. Hierbei wurden metrisch skalierte Daten mittels t-Test und nominale Daten mittels Chi-Quadrat-Tests verglichen. Zusätzlich wurden die Ausgangswerte der Interleukin-Konzentrationen innerhalb beider Gruppen miteinander verglichen.

Für die Variablen der HRV-Parameter und der psychometrischen Messungen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Faktoren Gruppe und Zeit durchgeführt. Bei signifikanten Ergebnissen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung für den Faktor Zeit angeschlossen. Da die Voraussetzungen zur Durchführung einer Varianzanalyse für die gemessenen Zytokin-Konzentrationen nicht erfüllt waren, wurde der Friedmann-Test für abhängige Stichproben verwendet.

Bei allen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ festgelegt. Anschließend wurden die Korrelationen zwischen Interleukin-Konzentration und HRV-Parametern, Interleukin-Konzentration und PAS-Werten sowie HRV-Parametern und PAS-Werten berechnet. Hierbei wurde sowohl ein Zusammenhang zwischen den Variablen zum Zeitpunkt T1 als auch zwischen den Veränderungen der Variablen im Zeitverlauf (ΔT_{10-T1}) untersucht. Der mögliche Zusammenhang zwischen Veränderungen der Variablen im Zeitverlauf wurde wiederum getrennt für Interventionsgruppe und aktive Kontrollgruppe betrachtet.

Wenn beide Variablen normalverteilt waren, wurde nach dem Pearson-Korrelationskoeffizient korreliert. Bei nicht normalverteilten Daten erfolgte die Korrelation nach dem Spearman-Korrelationskoeffizienten. Um mögliche Alphafehler-Kumulierungen zu neutralisieren, wurden bei Mehrfachvergleichen die ermittelten Werte einer Bonferroni-Korrektur unterzogen.

Ergebnisse

1.8 Psychische Charakteristika der Stichprobe

Zum Zeitpunkt T1 konnten für die Ergebnisse der psychometrischen Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und aktiver Kontrollgruppe nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 8). Im Rahmen der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung ließen sich für keinen der psychometrischen Tests signifikante Interaktionseffekte nachweisen (vgl. Tabelle 14, Anhang).

Zusätzliche explorative Analysen ergaben jedoch statistisch signifikante Zeiteffekte auf den ASI ($F(1, 32) = 9.73, p = .004, \eta^2 = .233$); BDI-II ($F(1, 38) = 14.38, p = <.001, \eta^2 = .275$); den BSQ ($F(1, 37) = 4.39, p = .043, \eta^2 = .106$) und die PAS ($F(1, 38) = 5.57, p = .024, \eta^2 = .128$).

In der angeschlossenen, nach Gruppen getrennten, einfaktoriellen Varianzanalyse für den Faktor Zeit zeigte sich ein Effekt auf die PAS-Werte der Interventionsgruppe ($F(1, 19) = 5.83, p = .026, \eta^2 = .235$), da es zu einer Abnahme des Mittelwerts um 3.72 Punkte kam (vgl. Tabelle 10). Beim BDI-II war ein derartiger einfacher Zeiteffekt sowohl in der Interventions- ($F(1, 19) = 6.93, p = .016, \eta^2 = .267$) als auch in der Kontrollgruppe ($F(1, 19) = 7.58, p = .013, \eta^2 = .285$) nachweisbar. Denn in beiden Gruppen nahmen die Mittelwerte im Zeitverlauf ab (vgl. Tabelle 10).

Beim BSQ ($F(1, 19) = 6.25, p = .022, \eta^2 = .248$) und ASI ($F(1, 15) = 5.73, p = .030, \eta^2 = .276$) waren die einfachen Zeiteffekte, charakterisiert durch eine Abnahme des Gruppenmittelwertes (vgl. Tabelle 10), auf die Kontrollgruppe beschränkt. In der Interventionsgruppe ließen sich keine Zeiteffekte nachweisen (vgl. Tabelle 14, Anhang).

Tabelle 10: Psychometrische Testergebnisse der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe vor und nach der Intervention

Psychometrischer Test	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	T1 M(SD)	T10 M(SD)	Δ M(SD)	T1 M(SD)	T10 M(SD)	Δ M(SD)
ASI	28.97 (11.47) ^b	24.25 (9.41) ^b	-4.72 (10.23)	33.59 (12.09) ^c	26.53 (12.91) ^c	-7.06 (11.80)
BDI-II	15.20 (8.54)	11.35 (7.84)	-3.85 (6.54)	16.92 (11.16)	11.80 (8.22)	-5.12 (8.32)
MI alleine ^a	0.76 (0.15)	0.71 (0.24)	-0.05 (0.14)	0.70 (0.19)	0.63 (0.26)	-0.07 (0.18)
MI begleitet ^a	0.73 (0.22)	0.67 (0.30)	-0.06 (0.22)	0.64 (0.26)	0.63 (0.32)	-0.01 (0.25)
ACQ ^e	0.28 (0.10)	0.27 (0.08)	-0.01 (0.06)	0.33 (0.12) ^d	0.27 (0.13) ^d	-0.06 (0.12)
BSQ	2.42 (0.67) ^d	2.41 (0.69) ^d	-0.01 (0.46)	2.78 (0.73)	2.41 (0.66)	-0.37 (0.66)
PAS	16.30 (7.73)	12.57 (7.41)	-3.72 (6.90)	17.30 (10.42)	14.78 (8.40)	-2.52 (9.63)
FFB-Mot ^e	0.28(0.12)	0.26 (0.12)	-0.01 (0.06)	0.30 (0.15)	0.28 (0.17)	-0.03 (0.11)
HAF ^e	0.11 (0.23)	0.08 (0.44)	-0.03 (0.13)	0.16 (0.23)	0.10 (0.25)	-0.06 (0.15)
STAI	47.83 (5.24) ^b	46.75 (5.67) ^b	-1.08 (3.75)	46.61 (5.86) ^b	46.53 (5.26) ^b	-0.08 (5.10)

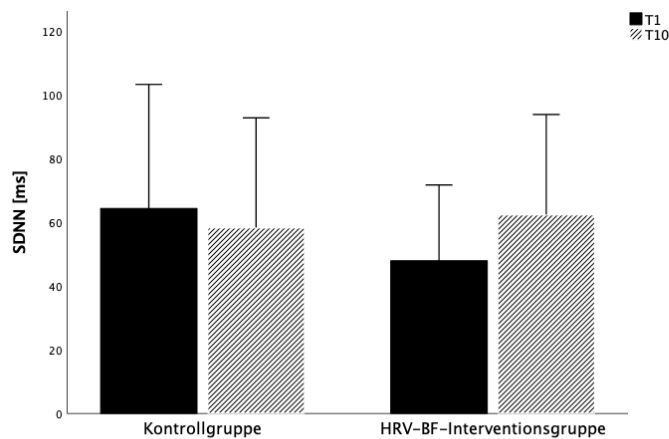
Anmerkungen. ^a = Daten nach Box-Cox Transformation; ^b = Unterstichprobe mit $n = 18$; ^c = Unterstichprobe mit $n = 16$; ^d = Unterstichprobe mit $n = 19$; ^e = dekadisch logarithmierte Daten; ASI = Angstsensitivitätsindex; BDI-II = Beck – Depressions – Inventar II; MI = Mobilitätsinventar; ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire; BSQ = Body Sensations Questionnaire; PAS = Panik – und Agoraphobieskala; FFB – Mot = Fragebogen zur Erfassung des motorschen Funktionsstatus; HAF = Herzangstfragebogen; STAI = State – Trait – Angstinventar

1.9 HRV-Parameter

Zum Zeitpunkt T1 konnte weder für die Herzfrequenz noch für die HRV-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und aktiver Kontrollgruppe gezeigt werden: mittlere Herzfrequenz ($t(37) = -1.16, p = .255$), SDNN ($t(37) = 1.46, p = .153$), RMSSD ($t(37) = 0.75, p = .460$), LF ($t(37) = 1.38, p = .176$), HF ($t(37) = 0.44, p = .665$), Total Power ($t(37) = 1.30, p = .200$).

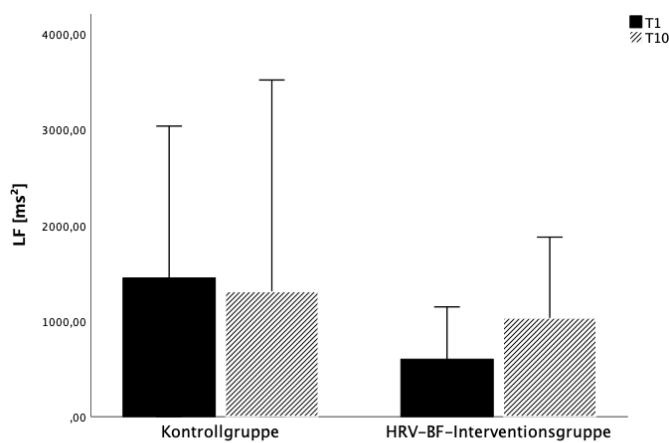
Bei den Parametern SDNN, LF und Total Power ließen sich im Rahmen der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung statistisch signifikante Interaktionseffekte von Gruppe und Zeit belegen: SDNN ($F(1, 37) = 8.21, p = .007, \eta^2 = .182$, vgl. Abbildung 5), LF ($F(1, 37) = 6.16, p = .018, \eta^2 = .143$, vgl. Abbildung 6), Total Power ($F(1, 37) = 9.39, p = .004, \eta^2 = .202$, vgl. Abbildung 7).

Abbildung 5: Mittelwert und Standardabweichung der SDNN – Werte von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)



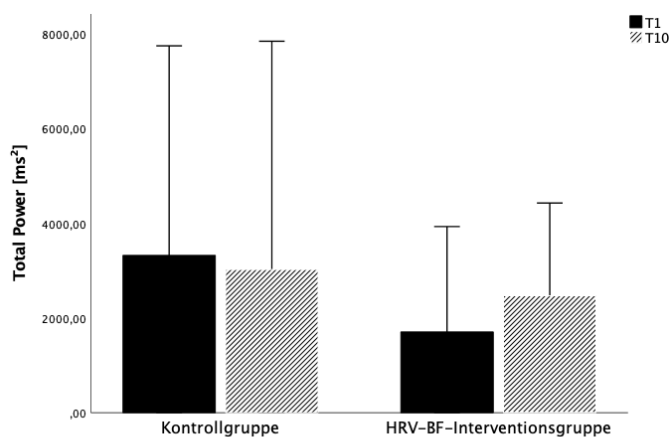
Anmerkungen. SDNN = Standardabweichung der RR-Intervalle

Abbildung 6: Mittelwert und Standardabweichung der LF – Werte von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)



Anmerkungen. LF = Low Frequency Power (0.04–0.15 Hz)

Abbildung 7: Mittelwert und Standardabweichung der TP – Werte von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)



Anmerkungen. Total Power = Gesamtleistung über alle Frequenzbände

Die Gruppenmittelwerte aller genannten Parameter nahmen innerhalb der Interventionsgruppe zu (vgl. Tabelle 11). Bei der angeschlossenen einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten sich einfache Zeiteffekte auf die HRV-Parameter der Interventionsgruppe: SDNN ($F(1, 19) = 7.71, p = .012, \eta^2 = .289$), LF ($F(1, 19) = 7.47, p = .013, \eta^2 = .282$) und Total Power ($F(1, 19) = 7.90, p = .011, \eta^2 = .294$). Zusätzliche explorative Analysen ergaben auch einen einfachen Zeiteffekt auf den Parameter RMSSD innerhalb der Interventionsgruppe ($F(1, 19) = 5.41, p = .031, \eta^2 = .222$).

Im Gegensatz dazu zeigten die einfaktoriellen Varianzanalysen keinen Effekt von Zeit auf die HRV-Parameter der aktiven Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 15, Anhang).

Tabelle 11: Herzfrequenz und HRV-Parameter der Interventions- und aktiven Kontrollgruppe vor und nach der Intervention

HRV – Parameter des Zeitbereichs	Interventionsgruppe (n = 20)			Kontrollgruppe (n = 20)		
	T1 M(SD)	T10 M(SD)	Δ M(SD)	T1 M(SD)	T10 M(SD)	Δ M(SD)
HRV – Parameter [1/min]						
Mittlere Herzfrequenz	73.70 (9.24)	72.10 (7.95)	-1.6 (8.58)	70.05 (10.44) ^{a,c}	71.26 (10.49) ^a	1.21 (8.33)
HRV – Parameter [ms]						
RMSSD ^b	1.46 (0.28)	1.55 (0.26)	0.09 (0.17)	1.54 (0.37) ^a	1.52 (0.35) ^a	-0.02 (0.16)
SDNN ^b	1.62 (0.25)	1.73 (0.25)	0.11 (0.18)	1.74 (0.25) ^a	1.70 (0.23) ^a	-0.03 (0.14)
HRV – Parameter des Frequenzbereichs						
HRV – Parameter [ms ²]						
LF ^b	2.51 (0.61)	2.73 (0.64)	0.22 (0.37)	2.80 (0.69) ^a	2.72 (0.59) ^a	-0.08 (0.40)
HF ^b	2.28 (0.72)	2.36 (0.68)	0.08 (0.45)	2.39 (0.89) ^a	2.33 (0.81) ^a	-0.06 (0.30)
Total Power ^b	2.97 (0.53)	3.20 (0.51)	0.23 (0.37)	3.20 (0.59) ^a	3.12 (0.58) ^a	-0.08 (0.27)

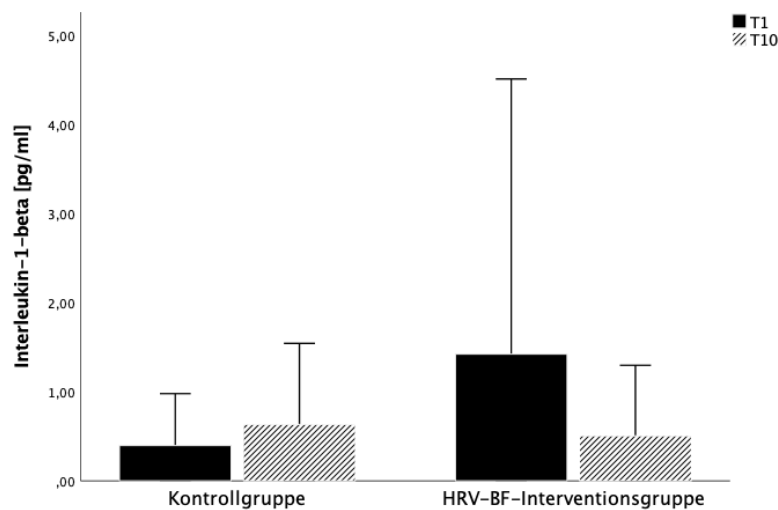
Anmerkungen. ^a = n = 19; ^b = normalverteilte Daten nach dekadischem logarithmieren; ^c = keine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk; RMSSD = „root mean square of successive differences“ – Wurzel aus Mittelwert der quadrierten Differenzen der RR-Intervalle aufeinanderfolgender Herzschläge; SDNN = Standardabweichung der RR-Intervalle; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; Total Power = Gesamtleistung über alle Frequenzbänder

1.10 Zytokin-Konzentration IL-1 β

Hinsichtlich der logarithmierten IL-1 β -Konzentration lag zum Zeitpunkt T1 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($t(38) = -1.41, p = .167$). In der Interventionsgruppe betrug die logarithmierte Konzentration M = -0.39 pg/ml (SD = 0.62 pg/ml) und in der Kontrollgruppe M = -0.62 pg/ml (SD = 0.37 pg/ml).

Im Friedmann-Test zeigten sich weder für die Interventionsgruppe ($\chi^2(1) = 0.50, p = .480$), noch für die aktive Kontrollgruppe ($\chi^2(1) = 1.80, p = .180$) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Abbildung 8: Mittelwert und Standardabweichung der natürlichen IL-1 β -Konzentration von HRV-BF-Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor (T1) und nach Intervention (T10)



1.11 Zusammenhänge zwischen Ruhe-HRV-Parameter, Zytokin-Konzentration IL-1 β und der Symptomschwere

Zum Zeitpunkt T1 ließen sich mittels Korrelationsanalyse nach Spearman keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den HRV-Parametern im Rahmen der fünfminütigen Ruhemessung und der IL-1 β -Serumkonzentration der Proband*innen (vgl. Tabelle 12) nachweisen.

Ebenso zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Veränderungen der HRV-Parameter und Veränderungen der IL-1 β -Konzentration (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Bonferroni korrigierte Spearman – Korrelation zwischen HRV-Parametern und Interleukin-Konzentration

	Probanden gesamt (n = 40) Interleukin-1-beta T1	HRV-BF-Interventionsgruppe (n = 20) Interleukin-1-beta $\Delta T10 - T1$	Aktive Kontrollgruppe (n = 20) Interleukin-1-beta $\Delta T10 - T1$
HRV – Parameter des Zeitbereichs			
<u>HRV – Parameter [1/min]</u>			
Mittlere Herzfrequenz	-0.24, $p = 1.00^a$	-0.20, $p = 1.00$	0.18, $p = 1.00^b$
<u>HRV – Parameter [ms]</u>			
SDNN ^c	-0.19, $p = 1.00^a$	0.38, $p = 1.00$	-0.45, $p = .572^b$
RMSSD ^c	-0.22, $p = 1.00^a$	0.40, $p = .880$	-0.04, $p = 1.00^b$
HRV – Parameter des Frequenzbereichs			
<u>HRV – Parameter [ms²]</u>			
LF ^c	-0.28, $p = .924^a$	-0.00, $p = 1.00$	0.01, $p = 1.00^b$
HF ^c	-0.21, $p = 1.00^a$	0.24, $p = 1.00$	0.20, $p = 1.00^b$
Total Power ^c	-0.21, $p = 1.00^a$	-0.28, $p = 1.00$	-0.19, $p = 1.00^b$

Anmerkungen. ^a = Unterstichprobe aus $n = 39$; ^b = Unterstichprobe aus $n = 19$; ^c = dekadisch logarithmierte Daten; SDNN = Standardabweichung der RR-Intervalle; RMSSD = „root mean square of successive differences“ – Wurzel aus Mittelwert der quadrierten Differenzen der RR-Intervalle aufeinanderfolgender Herzschläge; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; Total Power = Gesamtleistung über alle Frequenzbänder

Sowohl zwischen den HRV-Parametern im Rahmen der fünfminütigen Ruhemessung und den PAS-Summenscores der Proband*innen als auch zwischen deren Veränderungen im Zeitverlauf ($\Delta T10-T1$) waren keine signifikanten Zusammenhänge nachweisbar (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Bonferroni-korrigierte Pearson-Korrelation zwischen HRV-Parametern und PAS

	Probanden gesamt (n = 40) PAS Summenscore	HRV-BF-Interventionsgruppe (n = 20) PAS Summenscore $\Delta T10 - T1$	Aktive Kontrollgruppe (n = 20) PAS Summenscore $\Delta T10 - T1$
HRV – Parameter des Zeitbereichs			
<u>HRV – Parameter [1/min]</u>			
Mittlere Herzfrequenz	0.33, $p = .429^a$	-0.16, $p = 1.00$	0.04, $p = 1.00^b$
<u>HRV – Parameter [ms]</u>			
SDNN ^c	-0.18, $p = 1.00^a$	0.04, $p = 1.00$	-0.36, $p = 1.00^b$
RMSSD ^c	-0.25, $p = 1.00^a$	0.11, $p = 1.00$	-0.08, $p = 1.00^b$
HRV – Parameter des Frequenzbereichs			
<u>HRV – Parameter [ms²]</u>			
LF ^c	-0.20, $p = 1.00^a$	0.07, $p = 1.00$	-0.13, $p = 1.00^b$
HF ^c	-0.34, $p = .352^a$	-0.03, $p = 1.00$	-0.04, $p = 1.00^b$
Total Power ^c	-0.29, $p = .836^a$	0.07, $p = 1.00$	-0.10, $p = 1.00^b$

Anmerkungen. ^a = Unterstichprobe aus $n = 39$; ^b = Unterstichprobe aus $n = 19$; ^c = dekadisch logarithmierte Daten; SDNN = Standardabweichung der RR-Intervalle; RMSSD = „root mean square of successive differences“ – Wurzel aus Mittelwert der quadrierten Differenzen der RR-Intervalle aufeinanderfolgender Herzschläge; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; Total Power = Gesamtleistung über alle Frequenzbänder

Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch bei der Korrelation von IL-1 β -Konzentration und PAS-Summenscore nach Spearman. Auch hier konnte zum Zeitpunkt T1 kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($r(40) = .06$, $p = .695$).

Dies galt ebenso für die getrennte Betrachtung der Gruppen hinsichtlich eines Zusammenhangs der Veränderungen der Variablen im Zeitverlauf ($\Delta T10-T1$: Kontrollgruppe: $r(20) = .26$, $p = .275$; Interventionsgruppe: $r(20) = .14$, $p = .544$).

1.12 Ergebnisse der Hypothesen

1.12.1 Unterschiedshypothese H_{U1}

Die deskriptive Auswertung (vgl. Kapitel 1.8) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und aktiver Kontrollgruppe hinsichtlich der psychischen Charakteristika zum Zeitpunkt T1. Bei der interferenzstatistischen Auswertung ließen sich keine

Interaktionseffekte von Gruppe und Zeit für die verwendeten psychometrischen Tests nachweisen (vgl. Kapitel 1.8).

In einer angeschlossenen explorativen Analyse zeigten sich allerdings signifikante Haupteffekte von Zeit für PAS, BDI-II, BSQ und ASI (vgl. Kapitel 1.8; Tabelle 14, Anhang). In einer angeschlossenen, nach Gruppen getrennten, einfaktoriellen Varianzanalyse war dieser Effekt von Zeit bei der PAS auf die Interventionsgruppe beschränkt. Beim BDI-II wirkte der Zeiteffekt auf Kontroll- und Interventionsgruppe, beim ASI und BSQ lediglich auf die Kontrollgruppe (vgl. Kapitel 1.8; Tabelle 14, Anhang)

1.12.2 Unterschiedshypothese H_{U2}

Auch hier ergab die deskriptive Auswertung zum Zeitpunkt T1 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Herzratenvariabilitätsparametern der Interventions- und der aktiven Kontrollgruppe (vgl. Kapitel 1.9).

Bei der interferenzstatistischen Auswertung zeigten sich signifikante Interaktionseffekte von Gruppe und Zeit auf die Parameter SDNN, LF und Total Power (vgl. Kapitel 1.9; Tabelle 15, Anhang). Die Gruppenmittelwerte dieser Parameter nahmen innerhalb der Interventionsgruppe zu, während sie innerhalb der aktiven Kontrollgruppe abnahmen (vgl. Tabelle 11).

Für die mittlere Herzfrequenz, RMSSD und HF konnte kein signifikanter Interaktionseffekt von Gruppe und Zeit festgestellt werden (vgl. Kapitel 1.9; Tabelle 15, Anhang).

1.12.3 Unterschiedshypothese H_{U3}

Gleichsam zeigte die deskriptive Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den IL-1 β -Konzentration der beiden Gruppen zum Zeitpunkt T1 (vgl. Kapitel 1.10).

Mittels zentraler Tendenzen der jeweiligen Gruppe ließ sich weder für die Interventions- ($\chi^2(1) = 0.50, p = .480$) noch für die aktive Kontrollgruppe ($\chi^2(1) = 1.80, p = .180$) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten detektieren.

1.12.4 Zusammenhangshypothese Hz

Zum Zeitpunkt T1 konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen HRV-Parametern und IL-1 β -Serumkonzentration der Proband*innen (vgl. Tabelle 12) festgestellt werden.

Ebenso zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Veränderungen der HRV-Parameter und Veränderungen der Interleukin-Konzentration im Zeitverlauf (vgl. Tabelle 12).

Auch zwischen PAS-Score und HRV-Parametern sowie PAS-Score und IL-1 β -Konzentration ließen sich weder signifikante Korrelationen zum Zeitpunkt T1 noch signifikante Korrelationen zwischen den Veränderungen der Variablen im Zeitverlauf nachweisen (vgl. Kapitel 1.11., Tabelle 13).

Diskussion

1.13 Ergebnisdiskussion

1.13.1 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden Studie zeigte sich innerhalb der Interventionsgruppe eine Verringerung der Schwere panikbedingter Symptome, wobei diese anhand der PAS bemessen wurde (310). Gemäß BDI-II kam es in beiden Gruppen zu einer Abnahme der Schwere depressiver Symptome. Mittels ASI und BSQ konnte nur innerhalb der Kontrollgruppe eine Abnahme der Angstaussprägung in Bezug auf körperliche Sensationen festgestellt werden.

Bei der HRV-BF-Interventionsgruppe zeigte sich eine Erhöhung der HRV, charakterisiert durch eine Erhöhung von SDNN, LF und TP, während HF und RMSSD unverändert blieben. Dahingegen hatte das Schein-HRV-BF-Training keinen Einfluss auf die HRV-Parameter der aktiven Kontrollgruppe.

In Bezug auf die Konzentrationen des proentzündlichen IL-1 β konnte weder für die Interventions- noch für die aktive Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten detektiert werden.

Darüber hinaus ließen sich keine Korrelationen zwischen HRV-Parametern, IL-1 β -Konzentration und Angstsymptomatik sowie deren Veränderungen im Zeitverlauf nachweisen.

1.13.2 Verringerung der Schwere panikbedingter und depressiver Symptome

In dieser Studie zeigte sich innerhalb der Interventionsgruppe eine Verringerung der Schwere panikbedingter Symptome. Die Schwere depressiver Symptome wurde in beiden Gruppen reduziert. Eine Abnahme der Angstaussprägung in Bezug auf körperliche Sensationen konnte lediglich innerhalb der Kontrollgruppe festgestellt werden.

In einem systematischen Review, in das neun randomisierte kontrollierte Studien und zwei weitere relevante Studien eingeschlossen wurden, konnte eine signifikante klinische Verbesserung stressbedingter Störungen, wie Panikstörung, PTSD und Depression, durch HRV-BF festgestellt werden (329). Die Wirkung von HRV-BF-Interventionen auf das klinische

Outcome ist zwar unbestritten, jedoch bleibt unklar, welchen Anteil physiologische Veränderungen an der Varianz der klinischen Ergebnisse haben (330, 331). So zeigten sich in einigen Studien klinisch signifikante Verbesserungen, ohne dass signifikante physiologische Veränderungen nachgewiesen werden konnten (332). Außerdem kam es nach HRV-BF-Interventionen zu signifikanten Verbesserungen von Angstsymptomen bei ausbleibender HRV-Erhöhung (333). Die Schwere der Angstsymptome nahm auch dann ab, wenn die Probanden lediglich ein Schein-Biofeedback erhielten (334). Da die Veränderungen auch in der vorliegenden Studie unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auftraten, ist davon auszugehen, dass die Abnahme der Symptomschwere nicht allein auf die HRV-BF-Intervention zurückgeführt werden kann.

In der aktuellen BF-Literatur werden als Begründung für die Wirksamkeit von BF häufig Veränderungen der interozeptiven Wahrnehmung und Förderung der eigenen Selbstwirksamkeitserwartung genannt (335-337). Aufgrund der wiederholten Übungen und der begleitenden Rückmeldung physiologischer Prozesse wird in dieser Studie eine verbesserte Wahrnehmung interozeptiver Vorgänge vermutet. Zudem wird den Proband*innen durch die Rückmeldungen möglicherweise das Gefühl vermittelt, die eigenen physiologischen Vorgänge selbst beeinflussen zu können, wodurch die interne Kontrollüberzeugung gesteigert wird (335). Eine hohe interne Kontrollüberzeugung scheint wiederum Angst direkt positiv zu beeinflussen, und zwar unabhängig davon, ob es tatsächlich zu physiologischen Veränderungen kommt (335). Die Kontrollüberzeugung der Proband*innen wurde hier zusätzlich gesteigert, indem sie zu Beginn der Studie ausführlich über potenzielle Wirkmechanismen einer BF-Intervention aufgeklärt wurden. Dabei wurde ihre Fähigkeit, selbstständig eine Veränderung herbeizuführen, besonders herausgestellt. Mittels derartiger Mindset-Interventionen können affektive und physiologische Reaktionen ebenfalls positiv beeinflusst werden (335, 338).

1.13.3 HRV-Parameter

1.13.3.1 *Vergleich mit Normwerten*

Zum Zeitpunkt T1 ist die HRV innerhalb der Studienpopulation im Vergleich zu Normwerten vermindert (284, 286). Neben RMSSD (-1ms) (284) und HF (-139ms²) (285, 286), ist auch

HFnu (-5) (284) reduziert. Dahingegen sind die LF/HF Ratio (+1,4) (284, 285) und LFnu (+13) erhöht (284).

HFnu und LFnu werden mathematisch berechnet und lassen sich bezüglich ihrer Bedeutung analog zu HF und LF interpretieren (vgl. Tabelle 6). Einen Vorteil von HFnu und LFnu stellt die bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Studien und Spektralanalysealgorithmen dar (339).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit Vorstudien, in denen die Panikstörung wiederholt mit einer reduzierten HRV assoziiert war (12, 213-216). Eine Erhöhung der LF/HF Ratio wurde ebenfalls in einer Übersichtsarbeit bei Patienten mit Panikstörung gefunden (15).

Vermutlich weist die Erhöhung der LF/HF Ratio sowie die Verminderung von HF bzw. HFnu auf eine zum Zeitpunkt T1 bestehende sympathovagale Dysbalance innerhalb der Stichprobe hin (15). Diese sympathovagale Dysbalance könnte ursächlich dafür sein, dass Patient*innen mit Panikstörung eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen (208) und häufiger einen plötzlichen Herztod erleiden (340). Dieser Zusammenhang deutet auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der Proband*innen hin.

1.13.3.2 Veränderung von HRV-Parametern innerhalb der Gruppen

Bei der HRV-BF-Interventionsgruppe zeigte sich eine Erhöhung der HRV, charakterisiert durch eine Erhöhung von SDNN, LF und TP, während HF und RMSSD unverändert blieben. Dahingegen hatte das Schein-HRV-BF-Training keinen Einfluss auf die HRV-Parameter der aktiven Kontrollgruppe.

Die nachgewiesene Erhöhung mehrerer, mit einer Erhöhung der Gesamtvariabilität (SDNN, TP) und vagaler Aktivität (LF) assoziierter Parameter innerhalb der Interventionsgruppe decken sich mit den Ergebnissen früherer Studien, in denen HRV-Biofeedback bei anderen psychischen Erkrankungen untersucht wurde (301-304) und bestätigen die Hypothese.

In einer Metaanalyse von Hillebrand et al. konnte gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen der Erhöhung der HRV-Gesamtvariabilität und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht. So kam es bei einer Zunahme der Variabilität um ein Prozent zu einer proportionalen Abnahme des Risikos (341). Die in dieser Studie bei den Proband*innen der Interventionsgruppe beobachtete Erhöhung der SDNN führt demnach

vermutlich zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos (208, 341). Allerdings konnte die im Rahmen der parasympathischen Aktivierung erwartete Zunahme von RMSSD und HF innerhalb der Interventionsgruppe nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich war die durch HRV-BF-Intervention ausgelöste Steigerung der parasympathischen Aktivität nicht ausreichend, um RMSSD und HF zu erhöhen. Dies könnte auf ein Nichterreichen der maximalen Resonanzfrequenz während des HRV-BF-Trainings zurückgeführt werden. Denn bei einer konsequenten Atmung in Resonanzfrequenz wären sowohl kurzfristige als auch längerfristige Erhöhungen von RMSSD und HF, vermittelt durch positive Feedbackschleifen zwischen Herz und zentralem Nervensystem, zu erwarten gewesen (342).

Obwohl eine Minimierung des kardiovaskulären Risikos durch HRV-BF-Intervention gezeigt werden konnte, liegt der Hauptfokus der Patient*innen auf der Verringerung der Angstsymptomatik, da sich diese bei vielen Patient*innen am stärksten auf den Alltag auswirkt und die größte Belastung darstellt.

1.13.4 IL-1 β -Konzentration

Weder in der Interventions- noch in der aktiven Kontrollgruppe bestand ein signifikanter Unterschied der IL-1 β -Konzentration zwischen den beiden Messzeitpunkten (T1, T10). Tracey et al. haben bereits die Regulation einer Entzündungsreaktion durch das PNS untersucht. Die Forschenden gehen davon aus, dass Entzündungsreaktionen mittels PNS-Interventionen moduliert werden können (266, 343).

Bisher wurde dazu nur in wenigen Studien HRV-Biofeedback eingesetzt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen zum Teil mit der Arbeit von Lehrer et al. überein (344). In deren Studie sind Proband*innen wiederholt HRV-BF-Interventionen angeboten worden. Daraufhin stiegen zwar alle HRV-Indizes an, aber es ließ sich keine Auswirkung auf die Konzentration proinflammatorischer Zytokine nachweisen (344). Dieses Ergebnismuster könnte darauf hinweisen, dass das autonome und das entzündliche System unter teilweise unabhängiger Kontrolle stehen (344).

In einer weiteren Studie von Lehrer et al. konnte bei Patient*innen mit Hypertonie eine Abnahme des CRP nach BF-Intervention festgestellt werden (345). Im Gegensatz zu der

Studie von Lehrer et al. ließ sich in unserer Studie keine Erhöhung der parasympathischen Aktivität (RMSSD, HF) zeigen (vgl. Kapitel 1.13.3.2).

Diese vermittelt jedoch zu einem maßgeblichen Anteil die immunmodulatorische Wirkung. Die ausbleibende Erhöhung der mit der parasympathischen Aktivierung assoziierten HRV-Parameter könnte daher auch die fehlende Veränderung der IL-1 β -Konzentration erklären.

1.13.5 Zusammenhänge zwischen Ruhe-HRV-Parameter, Zytokin-Konzentration IL-1 β und der Symptomschwere

In der Studienpopulation ließ sich keine Korrelation zwischen HRV und Angstsymptomatik nachweisen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Studien, die ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen HRV-Erhöhung und Abnahme der Symptomschwere bei psychischen Erkrankungen nachweisen konnten (305-307). Dies stützt die These, dass auch andere Faktoren, wie die Veränderung der interozeptiven Wahrnehmung und die Steigerung der Selbstwirksamkeitserwartung, für die Abnahme der Symptomschwere verantwortlich sind (vgl. Kapitel. 1.13.2).

Auch konnte keine Korrelation zwischen der IL-1 β -Konzentration und einer Angstsymptomatik festgestellt werden. In der Literatur gibt es jedoch Studien, die einen derartigen Zusammenhang vermuten lassen (11, 346, 347). Der Zusammenhang besteht vermutlich darin, dass proinflammatorische Zustände neurotoxisch auf das Gehirn wirken und Angstsymptome durch neuroinflammatorisch bedingte Veränderungen in Aktivität und Konnektivität von Schaltkreisen, die an der Angstausslösung beteiligt sind, verstärkt werden (10, 11). Auch die Verabreichung von Zytokinen oder Zytokininduktoren führte zu Verhaltenssymptomen, die denen von Angststörungen oder posttraumatischen Belastungsstörungen in weiten Teilen gleichen (11, 348).

Weiterhin ließ sich keine Korrelation zwischen der HRV und der IL-1 β -Konzentration nachweisen. In einer In-vitro-Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass die relative Steigerung der parasympathischen Aktivität, bewertet durch HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereiches, negativ mit der stimulierten Ex-vivo-Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie TNF α und IL-6, korreliert (349). In zahlreichen weiteren Studien konnte belegt werden, dass der Parasympathikus immunologische Funktionen beeinflussen und die

Zytokinsynthese unterdrücken kann (19, 128, 350, 351). Die fehlende Korrelation in der vorliegenden Studie ist möglicherweise methodisch begründbar (vgl. Kapitel 1.14.1).

1.14 Methodendiskussion

1.14.1 Stichprobe

Neben dem randomisierten kontrollierten Studiendesign mit aktiver Kontrollgruppe zählt auch die standardisierte Überprüfung der Diagnose ‚Panikstörung‘ mittels strukturierten klinischen Interviews für die Achse 1 und 2 zu den Stärken dieser Studie. Einen weiteren Gütefaktor stellen die strengen Ausschlusskriterien dar. So durften die Proband*innen bei Einschluss nicht psychotherapeutisch behandelt werden und keine HRV-beeinflussenden Medikamente einnehmen. Personen mit einer vorliegenden Schwangerschaft, schweren chronischen körperlichen Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Es sind jedoch auch einige Einschränkungen zu nennen, die darauf zurückzuführen sind, dass die Studie mit einer kleinen Teilnehmergruppe ($n = 40$) durchgeführt wurde. Unter Annahme einer mittleren Effektgröße ($f = 0.25$ (352)) und einer statistischen Power von 0.95 wäre bei einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung eine Stichprobengröße von $n = 54$ erforderlich gewesen. Bei der vorhandenen Stichprobengröße von $n = 40$ und einer angenommenen Korrelation von $r = 0.5$ zwischen den Messwiederholungen wäre ein mittlerer Effekt ($f = 0.25$ (352)) zwar mit einer Wahrscheinlichkeit von 87 % gefunden worden, aber ein kleiner Effekt ($f = 0.1$ (352)) nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 23 %. Um die Belastbarkeit der gefundenen Ergebnisse sicherzustellen, sollte daher eine umfassendere Erhebung an einem größeren Patientenkollektiv folgen.

Neben den bereits dargelegten Gründen könnte auch die kleine Kohorte von $n = 40$ ein Grund dafür sein, dass keine Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen nachgewiesen werden konnten. Bei einer Power von 80 % und einem Alpha-Fehlerniveau von 5 % würde bei einem mittelgraden Effekt ($r = 0.5$ (352)) eine Fallzahl von $n = 21$ ausreichen. Bei einem kleinen Effekt ($r = 0.3$ (352)) wäre jedoch eine Fallzahl von $n = 64$ erforderlich, um eine Korrelation zuverlässig belegen zu können.

1.14.2 HRV-Messung

Die vorliegende Studie verfügt über eine hohe Qualität an Elektrokardiogramm-Daten (EKG) mit einer Messqualität von 97 %, bei einer Artefakt-Ratio von lediglich 0,5 %. Die Daten wurden manuell überprüft und händisch mittels Lösch-Korrekturverfahren bereinigt. Gemäß der Empfehlungen von Piferi wurde den Proband*innen zur Kontrolle von störenden Einflüssen, wie Erwartungsangst oder Langeweile, während der Ruhe-Baseline-Messung ein fünfminütiger Meeresfilm gezeigt (309). Allerdings sind auch in Bezug auf die Erhebung und Auswertung der Messwerte sowie den Vergleich mit Normwerten einige Einschränkungen zu beachten.

So sind in der Literatur zwar alters- und geschlechtsnormierte Normwerte zu finden, die einen interindividuellen Vergleich der HRV-Parameter ermöglichen sollen (284). Jedoch ist hierbei anzumerken, dass es sich häufig um Mittelwerte handelt und potenziell beeinflussende Faktoren nur in wenigen Studien berücksichtigt wurden (285, 286).

Neben interindividuellen Merkmalen, wie Geschlecht, Rauchstatus und Alter, können auch intraindividuelle Faktoren, wie sportliche Aktivität, Ernährung oder zirkadiane Rhythmik, auf die HRV einwirken. Normwerte, die diese Einflussfaktoren stärker berücksichtigen, wären daher wünschenswert.

Darüber hinaus hat auch die Messdauer einen großen Einfluss auf die Beurteilbarkeit der erhaltenen Messwerte. Während das HF-Band mittels Kurzzeitmessung gut bewertet werden kann (292), ist für eine zuverlässige Beurteilbarkeit des LF-Bands eine Langzeitaufnahme zu bevorzugen (292, 353, 354). Auch SDNN, ein Parameter aus dem Zeitbereich, scheint stark vom täglichen Aktivitätsmuster einer Person, der Aufzeichnungsdauer und der zirkadianen Rhythmik beeinflusst zu werden (285). Obwohl Werte von 5-min-Ruhemessungen gut mit Werten von 24-h-Langzeitmessungen korrelieren (355), konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit von SDNN bei längeren Aufzeichnungszeiträumen höher ist (292). Mittels längerer Aufzeichnungsdauer und vielfältigeren Aufzeichnungssituationen können somit Zustand und Funktion des individuellen Systems präziser beschrieben werden. Dadurch wird wiederum eine bessere Prädiktivität möglicher gesundheitlicher Folgen für das Individuum gewährleistet (292, 356-359). Für zukünftige Anschlussuntersuchungen sollte deshalb eine längere Aufzeichnungsdauer in Betracht gezogen werden.

Die Proband*innen der Interventionsgruppe wurden dazu angeleitet, mithilfe einer Audiospur zweimal täglich zwanzigminütige Heimtrainingseinheiten zu absolvieren. Die Audiospur gab eine Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute vor, entsprechend der Resonanzfrequenz von 0,1 Hz. Während der Heimtrainingseinheiten wurden jedoch keine physiologischen Daten erhoben. Ob und wie konsequent die Proband*innen die Trainingseinheiten durchführten, wurde lediglich mithilfe eines Selbstberichtinventars überprüft (14). Anzumerken ist außerdem, dass die Atmung der Proband*innen während der Ruhemessungen und der Biofeedback-Trainingseinheiten nicht aufgezeichnet wurde. Dies ist insofern relevant, als gezeigt werden konnte, dass spontane Atemfrequenzen innerhalb von Kurzzeitmessungen die HRV beeinflussen können (360).

Daneben ist darauf hinzuweisen, dass das angewandte Lösch-Korrekturverfahren zwar einen der besten Ansätze zur Bereinigung von Zeitbereichsindizes darstellt, aber für Parameter des Frequenzbereichs weniger geeignet ist (361).

1.14.3 Zytokinmessung

Bereits im Vorfeld wurden strenge Ausschlusskriterien festgelegt, um den Einfluss möglicher Störvariablen auf ein Minimum zu beschränken. So wurde die IL-1 β -Konzentration mittels High Sensitivity ELISA quantifiziert. Dieses Messverfahren bietet eine genaue Quantifizierung unterhalb der konventionellen ELISA-Grenzwerte. Trotz der hohen Sensitivität des Verfahrens konnte bei einigen Proband*innen kein Wert oberhalb der Detektionsgrenze gemessen werden. Deshalb wurden diese Werte durch das untere Detektionslimit ersetzt, was einem anerkannten und häufig genutzten Verfahren entspricht (362).

Aufgrund einer fehlenden strukturgleichen Kontrollgruppe ist unklar, ob die Proband*innen zum Zeitpunkt T1 erhöhte IL-1 β -Konzentrationen aufwiesen. Auch ein Vergleich mit anderen Studien ist nicht aufschlussreich, da in vielen vorhandenen Studien weniger strenge Ausschlusskriterien angelegt wurden und zudem die jeweiligen Messmethoden sowie deren Sensitivität unterschiedlich waren (5-7). Außerdem ist die biologische Halbwertszeit von IL-1 β kurz und liegt im Minutenbereich (226). Da die IL-1 β -Konzentration nur zu zwei Zeitpunkten gemessen wurde (T1, T10), konnten Konzentrationsveränderungen während der Studienlaufzeit möglicherweise nicht detektiert werden. Für weiterführende Untersuchungen sollte daher eine Erhöhung der Messfrequenz in Betracht gezogen werden.

Darüber hinaus könnte eine dynamischere Untersuchung der Zytokinproduktion durch eine Stimulation kompetenter Zellen ex-vivo ermöglicht werden. Hierbei werden die Zellen zunächst mit polyklonalen Aktivatoren, wie LPS oder Lektinen, stimuliert und anschließend wird die Zytokinproduktion analysiert (363).

1.15 Klinische Implikationen

Bei Patient*innen mit Panikstörung wird ein Zustand erhöhter Inflammation und Zytokinaktivität (5-8) bei reduzierter HRV und bestehender sympathovagaler Dysbalance (12, 213-216) vermutet. Dieser Zustand kann sich langfristig schädlich auf die mentale und körperliche Gesundheit von Patienten mit Panikstörung auswirken. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Diabetes, Autoimmunerkrankungen, Müdigkeitssyndrome und psychische Komorbiditäten wie Depressionen werden begünstigt (8, 364-368).

HRV-BF-Training erhöhte in unserer Studie nachweislich die HRV der Proband*innen, während sich die Symptomschwere und das kardiovaskuläre Risiko reduzierten (208, 341). Da HRV-Werte die Fähigkeit eines Organismus widerspiegeln flexibel auf sich verändernde Umstände und Umgebungen zu reagieren, ist ein Zusammenhang zwischen der HRV und Ergebnissen psychotherapeutischer Interventionen naheliegend (369). Patient*innen mit einem besonders niedrigen Vagotonus vor der Behandlung besitzen möglicherweise eine geringere Selbstregulationsfähigkeit und beginnen daher seltener eine Psychotherapie bzw. neigen eher dazu eine solche Therapie frühzeitig zu beenden (369). In einer Studie von Wendt et al. konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit Panikstörung, die vor der Behandlung eine niedrigere HRV aufwiesen die Behandlung eher abbrachen und nach der Therapie vermehrt Restsymptome zeigten (370). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für andere Störungsbilder (371-373).

Aus diesen Studienergebnissen lässt sich rückschließen, dass eine niedrige HRV die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen negativ beeinflussen kann. HRV-BF-Interventionen könnten somit als überbrückende Maßnahme in der Wartezeit für einen Therapieplatz genutzt werden, um eine bestmögliche Ausgangslage für den Erfolg der psychotherapeutischen Intervention zu schaffen und die Adhärenz für das Gesamttherapiekonzept zu erhöhen. Das Verfahren ist kostengünstig, schnell erlernbar,

genießt bei Patient*innen eine hohe Akzeptanz und kann durch die Entwicklung portabler Biofeedbackgeräte und Smartphone Anwendungen auch außerhalb therapeutischer Einrichtungen zum Einsatz kommen (374).

Eine Verringerung des Zustands erhöhter Inflammation und Zytokinaktivität vor Beginn einer psychotherapeutischen Behandlung könnte möglicherweise ebenfalls den Behandlungserfolg steigern. In einer Studie mit PTBS Patient*innen zeigte sich die Konzentration des proinflammatorischen IL-6 zu Beginn einer psychotherapeutischen Intervention prädiktiv für den späteren Therapieerfolg (375). Eine erhöhte Konzentration des proinflammatorischen Zytokins war mit einem schlechteren therapeutischen Outcome assoziiert (375).

Obwohl sich in unserer Studie keine Konzentrationsänderung des proentzündlichen IL-1 β nach HRV-BF-Intervention zeigen ließ, existieren Studien, die einen positiven Einfluss von Verhaltensinterventionen auf Zustände erhöhter Inflammation belegen (8, 376-378). Inwiefern HRV-BF-Interventionen in der Lage sind, direkt auf Zytokinkonzentrationen und neuroinflammatorische Prozesse einzuwirken, bedarf weiterer Forschung.

1.16 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Auswirkung von HRV-BF, als nicht-invasive und nicht-pharmakologische Intervention, auf ein proinflammatorisches Zytokin untersucht. Wie bereits in einigen Vorstudien (14, 301, 302, 304, 379), konnte eine Abnahme der Symptomschwere und eine Erhöhung der HRV nachgewiesen werden. Allerdings gab es keinen Hinweis auf eine Veränderung der IL-1 β -Konzentration. Zudem war kein Zusammenhang zwischen den einzelnen untersuchten Variablen und deren Veränderungen im Zeitverlauf erkennbar.

Da es sich bei dieser Studie um die erste Untersuchung bezüglich dieser Thematik handelt, sollten weitere Testungen an größeren Studienpopulationen erfolgen. Diese sollten dazu dienen, mögliche Korrelationen zwischen den verschiedenen Variablen zu finden, die potenziellen Wirkungen von HRV-BF auf inflammatorische Prozesse und die Zytokinproduktion zu validieren sowie die Modulierbarkeit von Entzündungsreaktionen durch PNS-Interventionen zu überprüfen. Darüber hinaus sollte die Beteiligung von Neuroinflammation an der Entstehung von Paniksymptomen weiter untersucht werden.

Neben der Rolle der Inflammation in der Pathogenese der Panikstörung ist auch der genaue Wirkmechanismus von HRV-BF weiterhin unklar. In einer systematischen Übersichtsarbeit, die 21 randomisierte kontrollierte Studien einschloss, erwies sich HRV-Biofeedback sowohl gegenüber inaktiven als auch aktiven Kontrollgruppen als überlegen (272). Allerdings konnten in zahlreichen Studien kein Zusammenhang zwischen HRV und Symptomstärke nachgewiesen werden (305, 307, 380). Es stellt sich folglich die Frage, ob die klinischen Wirkungen von HRV-BF tatsächlich auf physiologische Veränderungen zurückzuführen sind oder eher Veränderungen der interozeptiven Wahrnehmung und Förderung der eigenen Selbstwirksamkeitserwartung ursächlich sind (335-337).

Zusammenfassung

Personen mit Panikstörung weisen regelmäßig eine verringerte Herzfrequenzvariabilität und einen Zustand vermehrter Inflammation auf, was zu einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko führen kann. Da HRV-BF-Training nachweislich die Modulation der autonomen Aktivität verbessert und die wechselseitige Beeinflussung inflammatorischer und autonomer Prozesse eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie von Panikstörungen spielt, sollte mit dieser randomisierten kontrollierten Studie die Wirkung einer vierwöchigen HRV-BF-Intervention auf Personen mit Panikstörung untersucht werden.

Insgesamt wurden 40 Personen mit Panikstörung in die Studie aufgenommen, wovon 26 weiblich und 14 männlich waren. Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden lag bei 34.18 (SD = 15.01) Jahren. Unter Verwendung eines computergenerierten Algorithmus wurden die Teilnehmenden entweder der HRV-BF- oder der HRV-Schein-BF-Gruppe zugeteilt.

Die der HRV-BF-Gruppe absolvierten insgesamt zehn zwanzigminütige Sitzungen eines HRV-Biofeedbacktrainings mit 0,1-Hz-Atmung über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Proband*innen der HRV-Schein-BF-Gruppe erhielten über den gleichen Zeitraum zehn Schein-HRV-BF-Sitzungen, ohne Stimulation der Atmung. Zusätzlich wurden die Proband*innen der HRV-BF-Gruppe dazu angeleitet, mithilfe einer Audiospur zweimal täglich 20-minütige Heimtrainingseinheiten zu absolvieren.

Vor (T1) und nach der Intervention (T10) wurde die HRV der Teilnehmenden im Rahmen einer Kurzzeitmessung erfasst, die Konzentration des proinflammatorischen IL-1 β im Blutserum der Proband*innen gemessen und deren psychische Verfassung mittels verschiedener Selbsteinschätzungsfragebögen erhoben. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine Verringerung der Schwere panikbedingter Symptome. Zudem kam es in beiden Gruppen zu einer Abnahme der depressiven Symptomschwere.

Während in der HRV-BF-Interventionsgruppe eine Erhöhung der HRV nachzuweisen war, hatte das Schein-HRV-BF-Training keinen Einfluss auf die HRV-Parameter der aktiven Kontrollgruppe. In Bezug auf die Konzentrationen des proentzündlichen IL-1 β konnte weder für die Interventions- noch für die aktive Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten detektiert werden. Es ließen sich auch keine Korrelationen zwischen HRV-Parametern, IL-1 β -Konzentration und Angstsymptomatik sowie deren Veränderungen im Zeitverlauf finden.

Das HRV-BF erwies sich in der vorliegenden Studie als geeignete nicht-pharmakologische und nichtinvasive Intervention, um die HRV bei Patient*innen mit Panikstörung zu erhöhen und die Symptomschwere zu vermindern. Durch die Erhöhung der HRV reduzierte sich das kardiovaskuläre Risiko der jeweiligen Proband*innen (341). Ein Einfluss der Intervention auf die Serumkonzentration des proentzündlichen IL-1 β konnte nicht festgestellt werden.

Da in dieser Studie erstmals die Wirkung von HRV-BF-Training auf die Zytokin-Konzentration von Patient*innen mit Panikstörung untersucht worden ist, sind weitere Studien mit größeren Stichproben erforderlich, um dieses Ergebnis zu sichern und die Modulierbarkeit von Entzündungsreaktionen durch PNS-Interventionen zu überprüfen.

Literaturverzeichnis

1. Perkonigg A, Wittchen H-U. Epidemiologie von Angststörungen. Angst- und Panikerkrankungen: Fischer; 1995. p. 137-56.
2. Jacobi F, Klose M, Wittchen HU. Mental disorders in the community: healthcare utilization and disability days. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004;47(8):736-44.
3. Lang, Lang H, Westphal, Gloster, Wittchen. Expositions-basierte Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie. Göttingen: Hogrefe; 2012.
4. JM K, Coplan J, Gorman J. Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. The American Journal of Psychiatry. 2000;157(4):812-24.
5. Quagliato LA, Nardi AE. Cytokine profile in drug-naïve panic disorder patients. Transl Psychiatry. 2022;12(1):75-.
6. Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(5):447-55.
7. Quagliato LA, Nardi AE. Cytokine alterations in panic disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;228:91-6.
8. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):254-70.
9. Oglodek EA, Szota AM, Just MJ, Szromek AR, Araszkievicz A. A study of chemokines, chemokine receptors and interleukin-6 in patients with panic disorder, personality disorders and their co-morbidity. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):756-63.
10. Won E, Kim Y-K. Neuroinflammation-Associated Alterations of the Brain as Potential Neural Biomarkers in Anxiety Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6546.
11. Felger JC. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):533-58.
12. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, Kemp AH. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:80.
13. Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res*. 2000;96(1):1-13.
14. Herhaus B, Siepmann M, Kahaly GJ, Conrad R, Petrowski K. Effect of a Biofeedback Intervention on Heart Rate Variability in Individuals With Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Psychosom Med*. 2022;84(2):199-209.
15. Zhang YZ, B.; Qiu, J.; Zhang, L.; Zou, Z. Heart rate variability changes in patients with panic disorder. *J Affect Disord*. 2020;267:297-306.
16. Pittig A, Arch JJ, Lam CW, Craske MG. Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *Int J Psychophysiol*. 2013;87(1):19-27.
17. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry*. 1987;144(8):1030-6.
18. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6):567-96.
19. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.

20. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*. 1986;233(4764):652-4.
21. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 1996;17(1):64-102.
22. Johnston GR, Webster NR. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *Br J Anaesth*. 2009;102(4):453-62.
23. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117(2):289-96.
24. Beutel ME, Dietrich S, Wiltink J. Entstehung und Verlauf der Panikstörung. *Psychotherapeut*. 2005;50(4):249-57.
25. Margraf J, Taylor CB, Ehlers A, Roth WT, Agras WS. Panic attacks in the natural environment. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1987;175(9):558-65.
26. Organization WH. ICD-11: International classification of diseases 2019 [11:][Available from: <https://icd.who.int/>.
27. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):415-24.
28. Härter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and physical illness. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2003;253(6):313-20.
29. Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend*. 1998;52(1):85-90.
30. Dannon P, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol* 2004;12(2):97-101.
31. In-Albon T, Margraf J. Panik und Agoraphobie. 2011. p. 915-35.
32. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC2013.
33. Michael T, Blechert J, Vriends N, Margraf J, Wilhelm FH. Fear conditioning in panic disorder: Enhanced resistance to extinction. *Journal of abnormal psychology*. 2007;116(3):612.
34. Margraf J, Schneider S. Panikstörung und Agoraphobie. In: Margraf J, Schneider S, editors. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Band 2: Psychologische Therapie bei Indikationen im Erwachsenenalter*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 3-27.
35. Harvison KW, Woodruff-Borden J, Jeffery SE. Mismanagement of Panic Disorder in Emergency Departments: Contributors, Costs, and Implications for Integrated Models of Care. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2004;11(3):217-32.
36. Wittchen H-U. Der Langzeitverlauf unbehandelter Angststörungen: wie häufig sind Spontanremissionen? *Verhaltenstherapie*. 1991;1(4):273-82.
37. Keller M, Yonkers K, Warshaw M, Pratt L, Gollan J, Massion A, et al. Remission and relapse in subjects with panic disorder and agoraphobia: A prospective short interval naturalistic follow-up. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1994;182(5):290-6.
38. Chen Y, Hu C, Lee H, Lin H. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3-year follow-up study. *Canadian Journal of Psychiatry* 2010;55(1):43-9.
39. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):31-7.
40. Walters K, Rait G, Petersen I, Williams R, Nazareth I. Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: cohort study using the general practice research database. *European Heart Journal*. 2008;29(24):2981-8.

41. Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1997.
42. Brown T, Campbell L, Lehman C, Grisham J, Mancill R. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology*. 2001;110(4):585-99.
43. In-Albon T, Margraf J. Panik und Agoraphobie. Wittchen H, Hoyer J, editors. Berlin: Springer; 2011.
44. Goodwin R, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):435-43.
45. Schneider S, Margraf J. Lehrbuch der Verhaltenstherapie: Band 3: Störungen im Kindes- und Jugendalter: Springer Science & Business Media; 2009.
46. Zaudig M. Die Zwangsstörung: Diagnostik und Therapie Schattauer Verlag; 2002.
47. Senf W, Broda M. Praxis der Psychotherapie: Ein integratives Lehrbuch: Georg Thieme Verlag; 2001.
48. Seligman MEP. Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*. 1971;2(3):307-20.
49. White KS, Barlow DH. Panic disorder and agoraphobia. Guilford Pres. 2002.
50. Schneider S, Unnewehr S, Florin I, Margraf J. Priming panic interpretations in children of patients with panic disorder. *Journal of Anxiety Disorders*. 2002;16(6):605-24.
51. Barrett PM, Rapee RM, Dadds MM, Ryan SM. Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. *J Abnorm Child Psychol*. 1996;24(2):187-203.
52. Margraf J, Schneider S. Lehrbuch der Verhaltenstherapie. Berlin Springer; 2018.
53. Clark D, Salkovskis P, Öst L, Breitholtz E, Koehler K, Westling B, et al. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J Consult Clin Psychol*. 1997;65:203-13.
54. McNally R. Panic Disorder – A Critical Analysis. The Guilford Press, New York. 1994.
55. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*. 1986;24(4):461-70.
56. Ehlers A, Margraf J. The psychophysiological model of panic attacks. *Fresh perspectives on anxiety disorders*. 1989:1-29.
57. Wittchen H-U, Hoyer J. Was ist Klinische Psychologie? Definitionen, Konzepte und Modelle. In: Wittchen H-U, Hoyer J, editors. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 3-25.
58. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(2):148-61.
59. Gorman J, Liebowitz M, Fyer A, J. S. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:148-61.
60. Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R, et al. Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(11):1557-65.
61. Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res*. 1993;46(1):89-103.
62. Mezzasalma MA, Valença A, Lopes F, Nascimento I, Zin W, Nardi A. Neuroanatomy of panic disorder. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*. 2004;26:202-6.
63. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000;157:493-505.
64. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*. 1998;20(5):937-45.
65. Pfleiderer B, Zinkirciran S, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Domschke K. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(4):269-72.

66. Dresler T, Guhn A, Tupak SV, Ehlis AC, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(1):3-29.
67. Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur RC, Hungerbuhler JP, Geschwind N. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions: Neurologic evidence. *Archives of neurology*. 1982;39(4):210-8.
68. Boller F, Grafman J. *Handbook of neuropsychology*: Elsevier; New York, NY, USA: Sole distributors for the USA and Canada ...; 1988.
69. Ley RG, Bryden MP. Hemispheric differences in processing emotions and faces. *Brain Lang*. 1979;7(1):127-38.
70. Lane RD, Nadel L. *Cognitive neuroscience of emotion*: Oxford University Press; 2002.
71. Hayano F, Nakamura M, Asami T, Uehara K, Yoshida T, Roppongi T, et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):266-76.
72. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2003;19(1):80-90.
73. Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araújo D, Crippa JA, Guimarães FS, et al. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(7):925-9.
74. Nardi AE, Lopes FL, Freire RC, Veras AB, Nascimento I, Valença AM, et al. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry Res*. 2009;169(2):149-53.
75. Bandelow B, Wedekind D. Angst- Neurobiologie. In: Förstl H, Hatzinger M, Roth G (Eds.) *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer; 2006.
76. Finn CT, Smoller JW. The genetics of panic disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2001;3:131-7.
77. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1568-78.
78. Margraf J, Vriends N. Panikstörung und Agoraphobie. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*. 2008:89-104.
79. Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry*. 2002;43:269-78.
80. Howe AS, Buttenschøn HN, Bani-Fatemi A, Maron E, Otowa T, Erhardt A, et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):665-79.
81. Kim HJ, Kim YK. 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*. 2016;28(6):357-61.
82. Domschke K, Deckert J. Genetik der Angsterkrankungen. *Der Nervenarzt*. 2007:825-35.
83. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol Med*. 1993;23(2):397-406.
84. Reiss S, McNally RJ. Expectancy model of fear. . (Eds.) ISRRRB, editor. San Diego: Academic Press.; 1985.
85. Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB. Predictors of panic attacks in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(2):207-14.
86. Aschenbrand SG, Kendall PC, Webb A, Safford SM, Flannery-Schroeder E. Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and agoraphobia? A seven-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(12):1478-85.

87. Brückl TM, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R. Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology: Results from a community study. *Psychother Psychosom.* 2007;76(1):47-56.
88. Schneider S, Nündel B, Walter B, Leiberg S, Ertle A. Risk factors for panic disorder: results of a prospective longitudinal study. Merker N, Göpfert P, Kirch W, editors. Regensburg: Roderer; 2001.
89. Craske MG, Poulton R, Tsao JCI, Plotkin D. Paths to Panic Disorder/Agoraphobia: An Exploratory Analysis From Age 3 to 21 in an Unselected Birth Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2001;40(5):556-63.
90. Patriquin MA, Mathew SJ. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2017;1.
91. Yehuda R. Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1179:56-69.
92. Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol.* 2016;284(Pt B):181-95.
93. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007;21(6):736-45.
94. Edwards KM, Mills PJ. Interaktionen zwischen dem endokrinen, dem zentralnervösen und dem Immunsystem. In: Ehlert U, von Känel R, editors. *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 111-27.
95. Klinke R, Pape H-C, Silbernagel S. *Physiologie.* Stuttgart Thieme; 2019.
96. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 1981;213(4514):1394-7.
97. Pape H, Kurtz A, Silbernagel S. *Physiologie.* Stuttgart: Thieme; 2018.
98. Ritter M. Hormone. In: Speckmann E, Hescheler J, Köhling R, editors. *Physiologie.* 5. München: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag; 2008. p. 709-68.
99. von Dawans B, Heinrichs M. Physiologische Stressreaktionen. In: Fuchs R, Gerber M, editors. *Handbuch Stressregulation und Sport.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 67-78.
100. Lang F. Hormone. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* 31. Heidelberg Springer Medizin Verlag; 2010. p. 435-61.
101. Köhrlé J, Petrides PE. Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. *Biochemie und Pathobiochemie: Springer;* 2007. p. 841-92.
102. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(1):15-22.
103. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(1):24-8.
104. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2002;25(2):341-68, vii.
105. Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety.* 2007;24(1):66-76.
106. Garcia-Leal C, Parente AC, Del-Ben CM, Guimarães FS, Moreira AC, Elias LL, et al. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Res.* 2005;133(2-3):239-52.
107. Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Wittchen HU, Kirschbaum C. A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(3):414-21.
108. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Rüter E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(7):831-7.

109. Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(4):323-31.
110. Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: prediction of long-term outcome by pretreatment cortisol levels. *Am J Psychiatry*. 1996;153(1):69-73.
111. Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, Ustun B, Walters EE, Kessler RC. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*. 2000;176:229-35.
112. Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144(10):1320-3.
113. Petrowski K, Wintermann GB, Schaarschmidt M, Bornstein SR, Kirschbaum C. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(1):35-9.
114. Gurguis GN, Vitton BJ, Uhde TW. Behavioral, sympathetic and adrenocortical responses to yohimbine in panic disorder patients and normal controls. *Psychiatry Res*. 1997;71(1):27-39.
115. Leyton M, Bélanger C, Martial J, Beaulieu S, Corin E, Pecknold J, et al. Cardiovascular, neuroendocrine, and monoaminergic responses to psychological stressors: possible differences between remitted panic disorder patients and healthy controls. *Biol Psychiatry*. 1996;40(5):353-60.
116. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, et al. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology*. 1992;26(1-2):12-22.
117. Targum SD. Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(5):453-8.
118. Hoehn T, Braune S, Scheibe G, Albus M. Physiological, biochemical and subjective parameters in anxiety patients with panic disorder during stress exposure as compared with healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(5):264-74.
119. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 1994;28(4):341-56.
120. Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(1):7-15.
121. Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Pütz B, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2515-22.
122. Petrowski K, Wintermann GB, Kirschbaum C, Bornstein SR. Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(8):1199-208.
123. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S50-5.
124. Norman M, Hearing SD. Glucocorticoid resistance - what is known? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(6):723-9.
125. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):1010-6.
126. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron*. 2009;64(1):33-9.
127. Loewy AD. Viruses as transneuronal tracers for defining neural circuits. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(6):679-84.
128. Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the

- immune system: a context and time dependent stress response network. *Neurol Sci.* 2022;43(2):951-60.
129. Castle M, Comoli E, Loewy AD. Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience.* 2005;134(2):657-69.
 130. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature reviews Neuroscience.* 2009;10(6):397-409.
 131. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):423-33.
 132. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 2000;85(1-3):1-17.
 133. Jarczok MN, Jarczok M, Mauss D, Koenig J, Li J, Herr RM, et al. Autonomic nervous system activity and workplace stressors—A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2013;37(8):1810-23.
 134. Jänig W, Vaupel P. Allgemeine Aspekte des Gastrointestinaltrakts. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 471-85.
 135. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(6):338-51.
 136. Ludwig C. Beiträge zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme. *Arch Anat Physiol Leipzig.* 1847;13:242-302.
 137. Donders FC. Zur physiologie des nervus vagus. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.* 1868;1(1):331-61.
 138. Bainbridge FA. The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol.* 1920;54(3):192-202.
 139. Berntson GG, Thomas Bigger Jr J, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34(6):623-48.
 140. Wolf S. The end of the rope: the role of the brain in cardiac death. *Canadian Medical Association Journal.* 1967;97(17):1022.
 141. Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt.* 1999;96:31-2,2029-32.
 142. Ziemssen TSMR, H. Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine Einführung. *Das Neurophysiologie-Labor.* 2002;24(2):57-77.
 143. Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. S2k-Leitlinie : Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. *AWMF online* 2014.
 144. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur R, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(3):259-64.
 145. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res.* 2001;11(2):99-108.
 146. Barantke M, Krauss T, Ortak J, Lieb W, Reppel M, Burgdorf C, et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(12):1296-303.
 147. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand.* 1997;160(3):235-41.
 148. Biswas PK, Basu S, Mitra KK, Chowdhury SP, Chatterjee BP, Das Biswas A, et al. Heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2000;52(2):187-91.
 149. Davies LC, Colhoun H, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. A noninvasive measure of baroreflex sensitivity without blood pressure measurement. *Am Heart J.* 2002;143(3):441-7.
 150. Guzzetti S, Magatelli R, Borroni E, Mezzetti S. Heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci.* 2001;90(1-2):102-5.

151. Ahn JH, Kong M. The Relationship among Pulse Wave Velocity, Ankle-Brachial Pressure Index and Heart Rate Variability in Adult Males. *Korean J Fam Med*. 2011;32(7):406-11.
152. Dođru MT, Simşek V, Sahin O, Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010;38(3):182-8.
153. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J Hypertens*. 2001;19(3):389-97.
154. Fujikawa T, Tochikubo O, Kura N, Umemura S. Factors related to elevated 24-h blood pressure in young adults. *Clin Exp Hypertens*. 2009;31(8):705-12.
155. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujämsä SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1996;77(12):1073-7.
156. Menezes Ada S, Jr., Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):169-72; 5-8.
157. Huang J, Sopher SM, Leatham E, Redwood S, Camm AJ, Kaski JC. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J*. 1995;130(4):772-9.
158. Mäkikallio TH, Ristimäe T, Airaksinen KE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol*. 1998;81(1):27-31.
159. Wennerblom B, Lurje L, Solem J, Tygesen H, Udén M, Vahisalo R, et al. Reduced heart rate variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia. An HRV study before and after PTCA. *Cardiology*. 2000;94(3):146-51.
160. Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, Vahisalo R, Hjalmarson A. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart*. 2000;83(3):290-4.
161. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(7):1936-43.
162. Carpeggiani C, L'Abbate A, Landi P, Michelassi C, Raciti M, Macerata A, et al. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2004;96(3):361-8.
163. Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci*. 2001;90(1-2):95-101.
164. Kuch B, Parvanov T, Hense HW, Axmann J, Bolte HD. Short-period heart rate variability in the general population as compared to patients with acute myocardial infarction from the same source population. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004;9(2):113-20.
165. Liao D, Evans GW, Chambless LE, Barnes RW, Sorlie P, Simpson RJ, Jr., et al. Population-based study of heart rate variability and prevalent myocardial infarction. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Electrocardiol*. 1996;29(3):189-98.
166. Friedman BH. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol*. 2007;74(2):185-99.
167. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol*. 1995;75(14):882-5.
168. Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. *Int J Psychophysiol*. 2013;89(3):288-96.

169. Ginsberg JP, Ayers E, Burriss L, Powell DA. Disruption of bradycardia associated with discriminative conditioning in combat veterans with PTSD. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(3):635-46.
170. Hauschildt M, Peters MJ, Moritz S, Jelinek L. Heart rate variability in response to affective scenes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychol*. 2011;88(2-3):215-22.
171. Kamkwala A, Norrholm SD, Poole JM, Brown A, Donley S, Duncan E, et al. Dark-enhanced startle responses and heart rate variability in a traumatized civilian sample: putative sex-specific correlates of posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med*. 2012;74(2):153-9.
172. Lakusic N, Fuckar K, Mahovic D, Cerovec D, Majsec M, Stancin N. Characteristics of heart rate variability in war veterans with post-traumatic stress disorder after myocardial infarction. *Mil Med*. 2007;172(11):1190-3.
173. Lee EA, Theus SA. Lower heart rate variability associated with military sexual trauma rape and posttraumatic stress disorder. *Biol Res Nurs*. 2012;14(4):412-8.
174. Berger S, Kliem A, Yeragani V, Bär KJ. Cardio-respiratory coupling in untreated patients with major depression. *J Affect Disord*. 2012;139(2):166-71.
175. Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(4):192-205.
176. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):897-902.
177. Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Her JY, Choi HM, Ha TH, et al. An integrative assessment of the psychophysiologic alterations in young women with recurrent major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2012;74(5):495-500.
178. Dauphinot V, Rouch I, Kossovsky MP, Pichot V, Dorey JM, Krolak-Salmon P, et al. Depressive symptoms and autonomic nervous system dysfunction in an elderly population-based study: the PROOF study. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):153-9.
179. Kapfhammer HP. The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge. *Psychiatr Danub*. 2011;23(4):412-24.
180. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1067-74.
181. Kim CK, McGorray SP, Bartholomew BA, Marsh M, Dicken T, Wassertheil-Smoller S, et al. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1239-44.
182. Stapelberg NJ, Hamilton-Craig I, Neumann DL, Shum DH, McConnell H. Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease - a review and recommendations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(10):946-57.
183. Streeter CC, Gerbarg PL, Saper RB, Ciraulo DA, Brown RP. Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder. *Med Hypotheses*. 2012;78(5):571-9.
184. Koskinen P, Virolainen J, Kupari M. Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1994;87(2):225-30.
185. Weise F, Krell D, Brinkhoff N. Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability. *Drug Alcohol Depend*. 1986;17(1):89-91.
186. Monforte R, Estruch R, Valls-Solé J, Nicolás J, Villalta J, Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*. 1995;52(1):45-51.
187. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C, et al. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(2):137-44.

188. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Eryasar N, Kaya V, Canga A, et al. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(4):327-32.
189. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):109-15.
190. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J.* 2008;29(5):640-8.
191. Chandola T, Heraclides A, Kumari M. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):51-7.
192. Clays E, De Bacquer D, Crasset V, Kittel F, de Smet P, Kornitzer M, et al. The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011;84(2):185-91.
193. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol.* 2000;37(2):121-33.
194. Böckelmann I, Sammito S. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse in der betriebsärztlichen Praxis. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie.* 2020;70(6):269-77.
195. Bernardi L, Piepoli MF. [Autonomic nervous system adaptation during physical exercise]. *Ital Heart J Suppl.* 2001;2(8):831-9.
196. Braith RW, Edwards DG. Neurohormonal abnormalities in heart failure: impact of exercise training. *Congest Heart Fail.* 2003;9(2):70-6.
197. Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy JC, Tschopp JM, Roche F, et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace.* 2006;8(7):521-9.
198. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. *Herz.* 2006;31(6):544-52.
199. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Myśliński W, Hanzlik J. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2005;38(3):239-43.
200. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990;81(2):537-47.
201. Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, Rantala A, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation.* 1994;90(1):121-6.
202. Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res.* 1990;24(3):210-3.
203. Massin MM, Maeyns K, Withofs N, Ravet F, Gérard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):179-82.
204. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *circulation.* 1996;93:1043-65.
205. Da Costa JM. On Irritable Heart; a Clinical Study of a Form of Functional Cardiac Disorder and its Consequences. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924).* 1871;61(121):17.
206. Sims A. Neurosis and mortality: investigating an association. *Journal of psychosomatic research.* 1984;28(5):353-62.
207. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder: a comparison with primary unipolar depression. *Archives of General Psychiatry.* 1982;39(6):701-3.

208. Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, Greenwald S, Kahn JP. Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey. *The American journal of psychiatry*. 1990.
209. Villacres EC, Hollifield M, Katon WJ, Wilkinson CW, Veith RC. Sympathetic nervous system activity in panic disorder. *Psychiatry Res*. 1987;21(4):313-21.
210. Wilkinson DJC, Thompson JM, Lambert GW, Jennings GL, Schwarz RG, Jefferys D, et al. Sympathetic Activity in Patients With Panic Disorder at Rest, Under Laboratory Mental Stress, and During Panic Attacks. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(6):511-20.
211. Majewski H, Hedler L, Starke K. The noradrenaline rate in the anaesthetized rabbit: facilitation by adrenaline. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1982;321(1):20-7.
212. Adler-Graschinsky E, Langer S. Possible role of a beta-adrenoceptor in the regulation of noradrenaline release by nerve stimulation through a positive feed-back mechanism. *British journal of pharmacology*. 1975;53(1):43.
213. Friedman BH. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol*. 2007;74(2):185-99.
214. Garakani A, Martinez JM, Aaronson CJ, Voustantiounk A, Kaufmann H, Gorman JM. Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):251-8.
215. Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*. 1995;37(1):18-24.
216. Martinez JM, Garakani A, Kaufmann H, Aaronson CJ, Gorman JM. Heart rate and blood pressure changes during autonomic nervous system challenge in panic disorder patients. *Psychosom Med*. 2010;72(5):442-9.
217. Murphy K, Weaver C. *Janeway immunologie*: Springer-Verlag; 2018.
218. Galozzi P, Bindoli S, Doria A, Sfriso P. The revisited role of interleukin-1 alpha and beta in autoimmune and inflammatory disorders and in comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102785.
219. Müller N. Psychoneuroimmunologische Grundlagen psychischer Erkrankungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 291-310.
220. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annual review of psychology*. 1993;44(1):53-85.
221. Dübel S, Rohrbach P, Schmiedl A, Werkzeuge gegen Krebs I, Grakoui A, Bromley S, et al. Das Gedächtnis der T-Zellen. *Immunologie für Einsteiger*. 2015;85:86.
222. Offermanns S. Zytokine. *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 157-63.
223. Vitkovic L, Maeda S, Sternberg E. Anti-inflammatory cytokines: expression and action in the brain. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9(6):295-312.
224. Del Rey A, Besedovsky HO. Immune-Neuro-Endocrine Reflexes, Circuits, and Networks: Physiologic and Evolutionary Implications. *Front Horm Res*. 2017;48:1-18.
225. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601-30.
226. Gressner AM, Gressner OA. Zytokine. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 2554-6.
227. Van Den Eeckhout B, Tavernier J, Gerlo S. Interleukin-1 as Innate Mediator of T Cell Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:621931.

228. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2002;73(2):231-47.
229. Dunn AJ, Antoon M, Chapman Y. Reduction of exploratory behavior by intraperitoneal injection of interleukin-1 involves brain corticotropin-releasing factor. *Brain Res Bull.* 1991;26(4):539-42.
230. Chelmicka-Schorr E, Arnason BG. Nervous system-immune system interactions. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1990;68:67-90.
231. del Cerro S, Borrell J. Interleukin-1 affects the behavioral despair response in rats by an indirect mechanism which requires endogenous CRF. *Brain Res.* 1990;528(1):162-4.
232. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A, Sacerdote P. Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry Res.* 1994;54(2):135-42.
233. van Duinen MA, Schruers KR, Kenis GR, Wauters A, Delanghe J, Griez EJ, et al. Effects of experimental panic on neuroimmunological functioning. *J Psychosom Res.* 2008;64(3):305-10.
234. Hoge EA, Brandstetter K, Moshier S, Pollack MH, Wong KK, Simon NM. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 2009;26(5):447-55.
235. McKay LI, Cidlowski JA. Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism. *Mol Endocrinol.* 1998;12(1):45-56.
236. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711-23.
237. Besedovsky HO, del Rey A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 2:li/26-30.
238. Berkenbosch F, de Goeij DE, Rey AD, Besedovsky HO. Neuroendocrine, sympathetic and metabolic responses induced by interleukin-1. *Neuroendocrinology.* 1989;50(5):570-6.
239. Uehara A, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A. Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin releasing factor. *Endocrinology.* 1987;121(4):1580-2.
240. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science.* 1987;238(4826):522-4.
241. Holsboer F, Stalla GK, von Bardeleben U, Hammann K, Müller H, Müller OA. Acute adrenocortical stimulation by recombinant gamma interferon in human controls. *Life Sci.* 1988;42(1):1-5.
242. Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, Nakai Y, Tamai S, Mori K, et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;155(3):1459-63.
243. Sharp BM, Matta SG, Peterson PK, Newton R, Chao C, McAllen K. Tumor necrosis factor-alpha is a potent ACTH secretagogue: comparison to interleukin-1 beta. *Endocrinology.* 1989;124(6):3131-3.
244. Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun.* 1995;9(4):253-75.
245. Chuluyan HE, Saphier D, Rohn WM, Dunn AJ. Noradrenergic innervation of the hypothalamus participates in adrenocortical responses to interleukin-1. *Neuroendocrinology.* 1992;56(1):106-11.
246. Matta S, Singh J, Newton R, Sharp BM. The adrenocorticotropin response to interleukin-1 beta instilled into the rat median eminence depends on the local release of catecholamines. *Endocrinology.* 1990;127(5):2175-82.

247. Ovadia H, Abramsky O, Barak V, Conforti N, Saphier D, Weidenfeld J. Effect of interleukin-1 on adrenocortical activity in intact and hypothalamic deafferented male rats. *Exp Brain Res*. 1989;76(1):246-9.
248. Weidenfeld J, Abramsky O, Ovadia H. Evidence for the involvement of the central adrenergic system in interleukin 1-induced adrenocortical response. *Neuropharmacology*. 1989;28(12):1411-4.
249. Dennis G, June CH, Mizuguchi J, Ohara J, Witherspoon K, Finkelman FD, et al. Glucocorticoids suppress calcium mobilization and phospholipid hydrolysis in anti-Ig antibody-stimulated B cells. *J Immunol*. 1987;139(8):2516-23.
250. Luster MI, Germolec DR, Clark G, Wiegand G, Rosenthal GJ. Selective effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and corticosteroid on in vitro lymphocyte maturation. *J Immunol*. 1988;140(3):928-35.
251. Bradley LM, Mishell RI. Selective protection of murine thymic helper T cells from glucocorticosteroid inhibition by macrophage-derived mediators. *Cell Immunol*. 1982;73(1):115-27.
252. Fairchild SS, Shannon K, Kwan E, Mishell RI. T cell-derived glucosteroid response-modifying factor (GRMFT): a unique lymphokine made by normal T lymphocytes and a T cell hybridoma. *J Immunol*. 1984;132(2):821-7.
253. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher ER, Leung DY. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol*. 1993;151(7):3460-6.
254. Banks WA, Kastin AJ, Durham DA. Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier. *Brain Res Bull*. 1989;23(6):433-7.
255. Xiang S, Pan W, Kastin AJ. Strategies to create a regenerating environment for the injured spinal cord. *Curr Pharm Des*. 2005;11(10):1267-77.
256. Ferguson A, De Luca L, Menani J, Johnson A. *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration*. 2014.
257. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*. 1988;240(4850):321-4.
258. Gyoneva S, Davalos D, Biswas D, Swanger SA, Garnier-Amblard E, Loth F, et al. Systemic inflammation regulates microglial responses to tissue damage in vivo. *Glia*. 2014;62(8):1345-60.
259. Haroon E, Woolwine BJ, Chen X, Pace TW, Parekh S, Spivey JR, et al. IFN-alpha-induced cortical and subcortical glutamate changes assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1777-85.
260. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1351-7.
261. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(10):682-96.
262. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neuroscience Letters*. 1985;58(3):293-7.
263. Schwarcz R. The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(1):12-7.
264. Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LB, Porciúncula LO, Emanuelli T, et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem Int*. 2002;40(7):621-7.
265. Goehler LE, Relton JK, Dripps D, Kiechle R, Tartaglia N, Maier SF, et al. Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. *Brain Res Bull*. 1997;43(3):357-64.
266. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
267. Eskandari F, Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;100(11):2641-7.

268. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):504.
269. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen [Internet]. AWMF. 2021 [cited 04.03.2022].
270. Crevenna R, Cenik F, Sedghi-Komanadj T, Uher EM, Keilani M. Biofeedback. In: Crevenna R, editor. *Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation: Diagnostische und therapeutische Konzepte.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 207-16.
271. Mück-Weymann MK, Einsle F. Biofeedback. *Praktische Verhaltensmedizin.* Stuttgart: Thieme; 2005. p. 69-75.
272. Schmidt J, Martin A. Herzratenvariabilitäts-Biofeedback in der klinischen Praxis. *Psychotherapeut.* 2017;62(6):498-506.
273. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol.* 2014;5:756.
274. Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2006;31(2):129-42.
275. Vaschillo EG, Vaschillo B, Pandina RJ, Bates ME. Resonances in the cardiovascular system caused by rhythmical muscle tension. *Psychophysiology.* 2011;48(7):927-36.
276. Vaschillo E, Lehrer P, Rische N, Konstantinov M. Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2002;27(1):1-27.
277. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Eckberg DL, Edelberg R, et al. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med.* 2003;65(5):796-805.
278. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology.* 2014;5.
279. Martin A, Schmidt J. Biofeedback. In: Zeigler-Hill V, Shackelford TK, editors. *Encyclopedia of Personality and Individual Differences.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-5.
280. Mück-Weymann M, Einsle F. Biofeedback. In: Köllner V, Broda M, editors. *Praktische Verhaltensmedizin* Stuttgart: Thieme; 2005. p. 69-75.
281. Wheat AL, Larkin KT. Biofeedback of heart rate variability and related physiology: a critical review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010;35(3):229-42.
282. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34(6):623-48.
283. Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. Guideline for the application of heart rate and heart rate variability in occupational medicine and occupational science. *ASU International.* 2015;2015.
284. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie D. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2010;33(11):1407-17.
285. Sammito S, Böckelmann I. Analyse der Herzfrequenzvariabilität. *Herz.* 2015;40(1):76-84.
286. *Electrophysiology TFotESoCtNASoP. Heart Rate Variability. Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
287. Baevsky RM, Chernikova AG. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. *Cardiometry.* 2017(10).
288. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213(4504):220-2.

289. Billman GE, Hoskins RS. Time-series analysis of heart rate variability during submaximal exercise. Evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Circulation*. 1989;80(1):146-57.
290. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013;4:26.
291. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, et al. A Novel Pathophysiologic Phenomenon in Cachexic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(6):1314-9.
292. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors*. 2021;21(12):3998.
293. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(3):250-5.
294. Mashin VA. [Factor analysis of the heart rate spectrum]. *Biofizika*. 2011;56(2):328-41.
295. Giardino ND, Chan L, Borson S. Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease: preliminary findings. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004;29(2):121-33.
296. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Scardella A, Siddique M, et al. Biofeedback treatment for asthma. *Chest*. 2004;126(2):352-61.
297. Cowan MJ, Kogan H, Burr R, Hendershot S, Buchanan L. Power spectral analysis of heart rate variability after biofeedback training. *J Electrocardiol*. 1990;23 Suppl:85-94.
298. Del Pozo JM, Gevirtz RN, Scher B, Guarneri E. Biofeedback treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):E11.
299. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D. Impact of a workplace stress reduction program on blood pressure and emotional health in hypertensive employees. *J Altern Complement Med*. 2003;9(3):355-69.
300. Yucha CBC, L.; Smith, M.; Uris, P.; LaFleur, B.; Duval, S. The effect of biofeedback in hypertension. *Appl Nurs Res*. 2001;14(1):29-35.
301. Tan G, Dao TK, Farmer L, Sutherland RJ, Gevirtz R. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2011;36(1):27-35.
302. Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, et al. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2007;32(1):1-10.
303. Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, et al. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2007;32(1):19-30.
304. Siepmann M, Aykac V, Unterdörfer J, Petrowski K, Mueck-Weymann M. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33(4):195-201.
305. de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med*. 2007;69(8):735-9.
306. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, Voipio-Pulkki LM, Helenius H, Kuusela T, et al. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med*. 2003;65(5):751-6.
307. Verhoeven FE, Booij L, Van der Wee NJ, Penninx BW, Van der Does AJ. Clinical and physiological correlates of irritability in depression: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Depress Res Treat*. 2011;2011:126895.
308. Schwartz MS, Olson RP. A historical perspective on the field of biofeedback and applied psychophysiology. *Biofeedback: A practitioner's guide*. 2003:3-19.

309. Piferi RL, Kline KA, Younger J, Lawler KA. An alternative approach for achieving cardiovascular baseline: viewing an aquatic video. *Int J Psychophysiol.* 2000;37(2):207-17.
310. Bandelow B. *Panik-und Agoraphobieskala (PAS)* Göttingen: Hogrefe; 1997.
311. Herzberg P, Goldschmidt S, Heinrichs N. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. *Rep Psychol.* 2008;33:301-2.
312. Ehlers A, Margraf J. Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV). Göttingen: Beltz-Test; 2001.
313. Bös K, Abel T, Woll A, Niemann S, Tittlbach S, Schott N. Der Fragebogen zur Erfassung des motorischen Funktionsstatus (FFB-MOT). *Diagnostica.* 2002;48:101-11.
314. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. *State-Trait-Angstinventar (STAI). Theoretische Grundlagen und Handanweisung.* Weinheim: Beltz; 1981.
315. Hoyer J, Margraf J. *Angstdiagnostik. Grundlagen und Testverfahren.* Berlin 2003.
316. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biological Psychiatry.* 2002;52(10):938-46.
317. Zinbarg REM, Jan; Hong, Nicholas Dimensions of anxiety sensitivity. *Anxiety sensitivity: Theory, research, and treatment of the fear of anxiety.* 1999:83-114.
318. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy.* 1986;24(1):1-8.
319. Peterson RA, Heilbronner RL. The anxiety sensitivity index:: Construct validity and factor analytic structure. *Journal of Anxiety Disorders.* 1987;1(2):117-21.
320. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt.* 2007;78(6):651-6.
321. Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C. The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behav Res Ther.* 1985;23(1):35-44.
322. Chambless DL, Caputo GC, Bright P, Gallagher R. Assessment of fear of fear in agoraphobics: the body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *J Consult Clin Psychol.* 1984;52(6):1090-7.
323. Bös K, Abel T, Woll A, Niemann S, Tittlbach S, Schott N. Der Fragebogen zur Erfassung des motorischen Funktionsstatus (FFB-Mot). *Diagnostica.* 2002;48(2).
324. Hoyer J, Eifert GH, Einsle F, Zimmermann K, Krauss S, Knaut M, et al. Heart-focused anxiety before and after cardiac surgery. *J Psychosom Res.* 2008;64(3):291-7.
325. Spielberger CD. *Manual for the state-trait anxiety, inventory.* Consulting Psychologist. 1970.
326. Bortz J, Schuster C. *Tests zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 117-36.
327. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema.* 2017;29(4):552-7.
328. Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is it really robust? *Methodology.* 2010.
329. Blase K, Vermetten E, Lehrer P, Gevirtz R. Neurophysiological Approach by Self-Control of Your Stress-Related Autonomic Nervous System with Depression, Stress and Anxiety Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7).
330. Wickramasekera I. How does biofeedback reduce clinical symptoms and do memories and beliefs have biological consequences? Toward a model of mind-body healing. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 1999;24(2):91-105.
331. Cohen HD, Graham C, Fotopoulos SS, Cook MR. A double-blind methodology for biofeedback research. *Psychophysiology.* 1977;14(6):603-8.
332. Moore NC. A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders. *Clin Electroencephalogr.* 2000;31(1):1-6.

333. Pierini D, Tzavaris P, Sgromo D, Pruneti C, Cosentino C. Heart Rate Variability Biofeedback Reduces Symptoms of Depression and Anxiety in Depressed People 2015.
334. Strunk KK, Sutton GW, Burns NS. Beneficial effects of accurate and false brief biofeedback on relaxation. *Percept Mot Skills*. 2009;109(3):881-6.
335. Weerdmeester J, van Rooij MM, Engels RC, Granic I. An Integrative Model for the Effectiveness of Biofeedback Interventions for Anxiety Regulation: Viewpoint. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e14958.
336. Witte M, Kober SE, Ninaus M, Neuper C, Wood G. Control beliefs can predict the ability to up-regulate sensorimotor rhythm during neurofeedback training. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:478.
337. Ninaus M, Kober SE, Witte M, Koschutnig K, Stangl M, Neuper C, et al. Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:914.
338. Jamieson JP, Crum AJ, Goyer JP, Marotta ME, Akinola M. Optimizing stress responses with reappraisal and mindset interventions: an integrated model. *Anxiety Stress Coping*. 2018;31(3):245-61.
339. Burr RL. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep*. 2007;30(7):913-9.
340. Fleet RP, Beitman BD. Cardiovascular death from panic disorder and panic-like anxiety: a critical review of the literature. *J Psychosom Res*. 1998;44(1):71-80.
341. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace*. 2013;15(5):742-9.
342. Lehrer P, Vaschillo B, Zucker T, Graves J, Katsamanis M, Aviles M, et al. Protocol for heart rate variability biofeedback training. *Biofeedback*. 2013;41(3).
343. Tracey WR, Alexander DI, Eyre P, Singh A. Cholinergic properties of the bronchial artery and contribution of the endothelium. *Artery*. 1985;12(4):244-62.
344. Lehrer P, Karavidas MK, Lu S-E, Coyle SM, Oikawa LO, Macor M, et al. Voluntarily Produced Increases in Heart Rate Variability Modulate Autonomic Effects of Endotoxin Induced Systemic Inflammation: An Exploratory Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2010;35(4):303-15.
345. Nolan RP, Floras JS, Ahmed L, Harvey PJ, Hiscock N, Hendrickx H, et al. Behavioural modification of the cholinergic anti-inflammatory response to C-reactive protein in patients with hypertension. *J Intern Med*. 2012;272(2):161-9.
346. Levine J, Barak Y, Chengappa K, Rapoport A, Rebey M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*. 1999;40(4):171-6.
347. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological psychiatry*. 2009;66(3):287-92.
348. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
349. Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AA, Jennings JR, Neumann SA, Manuck SB. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom Med*. 2007;69(8):709-16.
350. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med*. 2002;195(6):781-8.
351. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-8.

352. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Routledge; 2013.
353. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996.
354. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017;258.
355. Haas J, Liebrich A, Himmrich E, Treese N. Kurzzeitmessung der Herzfrequenzvariabilität bei Postinfarktpatienten –. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2000;11(2):102-9.
356. Bigger Jr JT, Albrecht P, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Cohen RJ. Comparison of time-and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1989;64(8):536-8.
357. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short-and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1996;77(9):681-4.
358. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98(15):1510-6.
359. Kleiger RE, Stein PK, Bigger Jr JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88-101.
360. Druschky K, Lorenz J, Druschky A. Effects of Respiratory Rate on Heart Rate Variability in Neurologic Outpatients with Epilepsies or Migraine: A Preliminary Study. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):318-25.
361. Soler AIR, Silva LEV, Jr. RF, Jr. LOM. The impact of artifact correction methods of RR series on heart rate variability parameters. *Journal of Applied Physiology*. 2018;124(3):646-52.
362. Nie L, Chu H, Liu C, Cole SR, Vexler A, Schisterman EF. Linear regression with an independent variable subject to a detection limit. *Epidemiology*. 2010;21 Suppl 4(Suppl 4):S17-24.
363. De Groote D, Zangerle PF, Gevaert Y, Fassotte MF, Beguin Y, Noizat-Pirenne F, et al. Direct stimulation of cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-2, IFN- γ and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation. *Cytokine*. 1992;4(3):239-48.
364. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-62.
365. O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, Bertenthal D, Margaretten M, Nishimi K, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2015;77(4):365-74.
366. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:141-53.
367. Weiss T, Skelton K, Phifer J, Jovanovic T, Gillespie CF, Smith A, et al. Posttraumatic stress disorder is a risk factor for metabolic syndrome in an impoverished urban population. *General hospital psychiatry*. 2011;33(2):135-42.
368. Boscarino JA, Chang J. Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. *Psychosom Med*. 1999;61(3):378-86.
369. Petrocchi N, Cheli S. The social brain and heart rate variability: Implications for psychotherapy. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2019;92(2):208-23.

370. Wendt J, Hamm AO, Pané-Farré CA, Thayer JF, Gerlach A, Gloster AT, et al. Pretreatment Cardiac Vagal Tone Predicts Dropout from and Residual Symptoms after Exposure Therapy in Patients with Panic Disorder and Agoraphobia. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2018;87(3):187-9.
371. Thayer F. Heart rate variability predicts therapy outcome in anxiety disorders. *International Journal of Psychophysiology*. 2018;131:S45.
372. Kircanski K, Williams LM, Gotlib IH. Heart rate variability as a biomarker of anxious depression response to antidepressant medication. *Depression and Anxiety*. 2019;36(1):63-71.
373. Jain FA, Cook IA, Leuchter AF, Hunter AM, Davydov DM, Ottaviani C, et al. Heart rate variability and treatment outcome in major depression: A pilot study. *International Journal of Psychophysiology*. 2014;93(2):204-10.
374. Windthorst P, Veit R, Enck P, Smolka R, Zipfel S, Teufel M. Biofeedback und neurofeedback: anwendungsmöglichkeiten in psychosomatik und psychotherapie. *PPmP-Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*. 2015;65(03/04):146-58.
375. Renner V, Joraschky P, Kirschbaum C, Schellong J, Petrowski K. Pro- and anti-inflammatory cytokines Interleukin-6 and Interleukin-10 predict therapy outcome of female patients with posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):472.
376. Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun*. 2016;51:1-11.
377. Pace TW, Negi LT, Adame DD, Cole SP, Sivilli TI, Brown TD, et al. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):87-98.
378. Villablanca AC, Warford C, Wheeler K. Inflammation and Cardiometabolic Risk in African American Women Is Reduced by a Pilot Community-Based Educational Intervention. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(2):188-99.
379. Caldwell YT, Steffen PR. Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *Int J Psychophysiol*. 2018;131:96-101.
380. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, Voipio-Pulkki L-M, Helenius H, Kuusela T, et al. Anxiety and Hostility Are Associated With Reduced Baroreflex Sensitivity and Increased Beat-to-Beat Blood Pressure Variability. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(5):751-6.

Anhang

1.17 ANOVA – Ergebnisse der psychometrischen Daten

Tabelle 14: ANOVA – Ergebnisse der psychometrischen Daten

Psychometrischer Test	Gruppe	Anova simple time effect	Anova time	Anova group	Anova time by group
ASI	Interventionsgruppe	F(1, 17) = 3.84, $p = .067$	F(1, 32) = 9.73, $p = .004$	F(1, 32) = 0.99, $p = .326$	F(1, 32) = 0.38, $p = .540$
	Kontrollgruppe	F(1, 15) = 5.73, $p = .030$			
BDI-II	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 6.93, $p = .016$	F(1, 38) = 14.38, $p = <.001$	F(1, 38) = 23.65, $p = .678$	F(1, 38) = 0.29, $p = .593$
	Kontrollgruppe	F(1, 19) = 7.58, $p = .013$			
BSQ	Interventionsgruppe	F(1, 18) = 0.02, $p = .887$	F(1, 37) = 4.39, $p = .043$	F(1, 37) = 0.77, $p = .384$	F(1, 37) = 3.72, $p = .062$
	Kontrollgruppe	F(1, 19) = 6.25, $p = .022$			
PAS	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 5.83, $p = .026$	F(1, 38) = 5.57, $p = .024$	F(1, 38) = 0.46, $p = .503$	F(1, 38) = 0.20, $p = .653$
	Kontrollgruppe	F(1, 19) = 1.37, $p = .255$			
STAI	Interventionsgruppe	F(1, 17) = 1.50, $p = .237$	F(1, 34) = 0.61, $p = .440$	F(1, 34) = 0.18, $p = .670$	F(1, 34) = 0.45, $p = .507$
	Kontrollgruppe	F(1, 17) = 0.01, $p = .946$			
MI alleine ^a	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 2.79, $p = .111$	F(1, 38) = 5.77, $p = .021$	F(1, 38) = 1.01, $p = .322$	F(1, 38) = 0.11, $p = .739$
	Kontrollgruppe	F(1, 19) = 3.04, $p = .097$			
MI begleitet ^{a,b}	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 1.53, $p = .231$	F(1, 38) = 0.91, $p = .346$	F(1, 38) = 0.66, $p = .423$	F(1, 38) = 0.50, $p = .484$
	Kontrollgruppe	F(1, 19) = 0.03, $p = .869$			
ACQ ^{c, d}	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 0.94, $p = .342$	F(1, 37) = 5.23, $p = .028$	F(1) = 0.69, $p = .412$	F(1, 37) = 1.92, $p = .174$
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 4.13, $p = .057$			
FFB-Mot ^d	Interventionsgruppe	F(1, 17) = 1.02, $p = .327$	F(1, 34) = 2.21, $p = .146$	F(1, 34) = 0.17, $p = .683$	F(1, 34) = 0.22, $p = .643$
	Kontrollgruppe	F(1, 17) = 1.28, $p = .273$			
HAF ^d	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 1.08, $p = .312$	F(1, 38) = 3.96, $p = .054$	F(1, 38) = 0.41, $p = .542$	F(1, 38) = 0.43, $p = .514$
	Kontrollgruppe	F(1, 19) = 2.98, $p = .100$			

Anmerkungen. ^a = Box-Cox – transformierte Daten; ^b = keine Normalverteilung nach Box-Cox – Transformation gegeben; ^c = keine Homogenität der Kovarianzen nach Box – Test; ^d = dekadisch logarithmierte Daten; ASI = Angstsensitivitätsindex; BDI-II = Beck – Depressions – Inventar II; BSQ = Body Sensations Questionnaire; PAS = Panik – und Agoraphobieskala; STAI = State – Trait – Angstinventar; MI = Mobilitätsinventar; ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire; FFB – Mot = Fragebogen zur Erfassung des motorischen Funktionsstatus; HAF = Herzangstfragebogen

1.18 ANOVA – Ergebnisse der HRV-Parameter

Tabelle 15: ANOVA – Ergebnisse der Herzfrequenz und HRV-Parameter

HRV – Parameter des Zeitbereichs	Gruppe	Anova simple time effect	Anova time	Anova group	Anova time by group
<u>HRV – Parameter [1/min]</u>					
Mittlere Herzfrequenz	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 0.69, p = .415	F(1, 37) = 0.02, p = .888	F(1, 37) = 0.66, p = .420	F(1, 37) = 1.07, p = .306
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 0.40, p = .534			
<u>HRV – Parameter [ms]</u>					
RMSSD ^a	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 5.41, p = .031	F(1, 37) = 1.87, p = .180	F(1, 37) = 0.07, p = .798	F(1, 37) = 3.98, p = .053
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 0.21, p = .654			
SDNN ^a	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 7.71, p = .012	F(1, 37) = 2.18, p = .148	F(1, 37) = 0.35, p = .558	F(1, 37) = 8.21, p = .007
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 1.28, p = .272			
<u>HRV – Parameter des Frequenzbereichs</u>					
<u>HRV – Parameter [ms²]</u>					
LF ^a	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 7.47, p = .013	F(1, 37) = 1.45, p = .236	F(1, 37) = 0.50, p = .484	F(1, 37) = 6.16, p = .018
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 0.74, p = .400			
HF ^a	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 0.63, p = .437	F(1, 37) = 0.03, p = .857	F(1, 37) = 0.03, p = .857	F(1, 37) = 1.24, p = .272
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 0.69, p = .417			
Total Power ^a	Interventionsgruppe	F(1, 19) = 7.90, p = .011	F(1, 37) = 2.08, p = .157	F(1, 37) = 0.19, p = .663	F(1, 37) = 9.39, p = .004
	Kontrollgruppe	F(1, 18) = 1.93, p = .181			

Anmerkungen.^a = dekadisch logarithmierte Daten; RMSSD = „root mean square of successive differences“ – Wurzel aus Mittelwert der quadrierten Differenzen der RR-Intervalle aufeinanderfolgender Herzschläge; SDNN = Standardabweichung der RR-Intervalle; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; Total Power = Gesamtleistung über alle Frequenzbänder

1.19 Arbeitsanweisungen High Sensitivity ELISA

Instructions for Use



IBL International GmbH
Flughafenstraße 52 a
22335 Hamburg, Germany

Tel. +49 (0) 40 53 28 91-0
Fax +49 (0) 40 53 28 91-11

IBL@tecan.com
www.tecan.com/ibl

Interleukin-1beta high sensitivity ELISA

Enzyme immunoassay (microtiter strips)
for the quantitative determination of human Interleukin-1 beta (IL-1beta)
in serum, plasma (heparin, citrate), urine and cell culture supernatant.

REF BE58011

 **96**



For research use only.
Not for use in diagnostic procedures.



IBL International GmbH
Flughafenstrasse 52a
22335 Hamburg, Germany

Always there for you



1. Product description

The Interleukin-1beta high sensitivity ELISA is an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative detection of human IL-1beta.

For research use only. Not to be used in diagnostic procedures.

2. Summary

Interleukin-1 (IL-1), originally described in 1972 as lymphocyte activating factor (LAF) for its effects on thymocytes, is a polypeptide cytokine with two molecular forms.

The two distinct molecular forms of IL-1 are thought to be derived from two genes. After transcription, as 31 kD precursor polypeptide is cleaved to give rise to mostly cell membrane associated IL-1 α and secreted IL-1 β . Both have the same molecular weight of 15 kD but have different isoelectric points of 5 and 7, respectively.

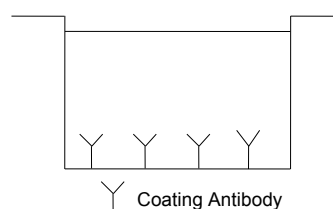
Despite sequence homology of only 20%, both forms are thought to bind to the same receptor. IL-1 inhibitors that vary only in their degree of glycosylation have been described to bind to the IL-1 receptor.

These inhibitors are structurally related to IL-1 β and may be important in regulation of IL-1 β action.

3. Principles of the test

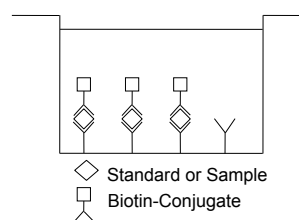
An anti-human IL-1 β coating antibody is adsorbed onto microwells.

Fig. 1 Coated microwell



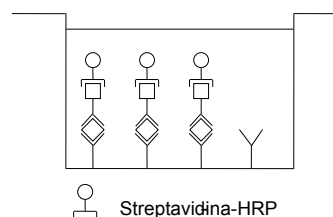
Human IL-1 β present in the sample or standard binds to antibodies adsorbed to the microwells. A biotin-conjugated anti-human IL-1 β antibody is added and binds to human IL-1 β captured by the first antibody.

Fig. 2 First incubation



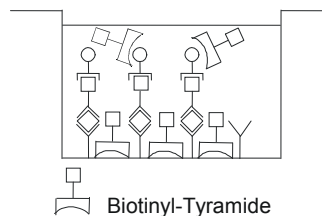
Following incubation unbound biotin-conjugated anti-human IL-1 β antibody is removed during a wash step. Streptavidin-HRP is added and binds to the biotin-conjugated anti-human IL-1 β antibody.

Fig. 3 Second incubation



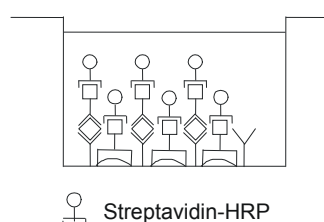
Following incubation unbound Streptavidin-HRP is removed during a wash step, and Amplification Reagent I (Biotinyl-Tyramide) is added to the wells.

Fig. 4 Third incubation



Following incubation unbound Amplification Reagent I is removed during a wash step and Amplification Reagent II (Streptavidin-HRP) is added.

Fig. 5 Fourth incubation



Following incubation unbound Amplification Reagent II is removed during a wash step and substrate solution reactive with HRP is added.

Fig. 6 Fifth incubation

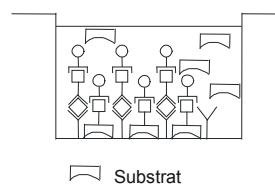
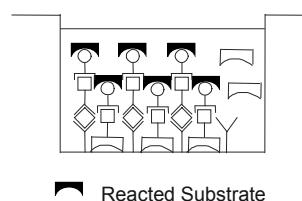


Fig. 7



A colored product is formed in proportion to the amount of human IL-1 β present in the sample or standard. The reaction is terminated by addition of acid and absorbance is measured at 450 nm. A standard curve is prepared from 7 human IL-1 β standard dilutions and human IL-1 β sample concentration determined.

4. Principle of amplification reaction

The amplification reaction is based upon PerkinElmer Life Sciences TSA™ technology. Amplification reagent I contains biotinyl-tyramide. HRP converts multiple biotinyl-tyramide molecules into highly reactive derivatives (free radicals). These free radicals bind covalently to any protein in the well. Thus, the amount of reacted biotinyl-tyramide is proportional to the amount of HRP in the well. Following incubation unbound biotinyl-tyramide is removed during a wash step. Amplification reagent II contains Streptavidin-HRP, which binds to the biotin sites created during the biotinyl-tyramide reaction, thus multiplying the HRP molecules available at the surface for the substrate reaction.

5. Reagents provided

MTP	1 aluminum pouch with a Microtiter Plate (12 strips of 8 wells each) coated with monoclonal antibody to human IL 1 β .
BIOTIN CONC	1 vial (100 μ L) Biotin-Conjugate anti-human IL 1 β monoclonal antibody.
ENZCONJ CONC	1 vial (150 μ L) Streptavidin-HRP.
CAL LYO	2 vials human IL 1 β Standard lyophilized, 500 pg/mL upon reconstitution.
CONTROL H LYO	1 vial Control High, lyophilized.
AMPLIF 1 CONC	2 vials (75 μ L) Amplification Reagent I. Note: reagent contains ethyl alcohol.
AMPLIF 2 CONC	1 vial (200 μ L) Amplification Reagent II.
AMPLIFDIL CONC	1 vial (7 mL) Amplification Diluent Concentrate (2x).
SUBS	1 vial (15 mL) Substrate Solution (tetramethyl-benzidine).
WASHBUF CONC	2 bottles (50 mL) Wash Buffer Concentrate 20x (PBS with 1% Tween 20).
ASSAYBUF CONC	1 vial (5 mL) Assay Buffer Concentrate 20x (PBS with 1% Tween 20 and 10% BSA).
STOP	1 vial (15 mL) Stop Solution (1M Phosphoric acid).
SAMPLEDIL	1 vial (12 mL) Sample Diluent. 8 Adhesive Films.

6. Storage instructions – ELISA kit

Store kit reagents between 2° and 8°C except control. Store lyophilized control at -20°C. Immediately after use remaining reagents should be returned to cold storage (2° to 8°C), control to -20°C, respectively. Expiry of the kit and reagents is stated on labels. Expiry of the kit components can only be guaranteed if the components are stored properly, and if, in case of repeated use of one component, this reagent is not contaminated by the first handling.

7. Sample collection and storage instructions

Cell culture supernatant, serum, plasma (heparin, citrate), and urine were tested with this assay. Other biological samples might be suitable for use in the assay. Remove serum or plasma from the clot or cells as soon as possible after clotting and separation. Pay attention to a possible “Hook Effect” due to high sample concentrations (see “Calculation of results”). Samples containing a visible precipitate must be clarified prior to use in the assay. Do not use grossly hemolyzed or lipemic samples. Samples should be aliquoted and must be stored frozen at -20°C to avoid loss of bioactive human IL-1 β . If samples are to be run within 24 hours, they may be stored at 2–8°C (refer to “Sample stability”). Avoid repeated freeze-thaw cycles. Prior to assay, the frozen sample should be brought to room temperature slowly and mixed gently.

8. Materials required but not provided

- 5 mL and 10 mL graduated pipettes
- 5 μ L to 1000 μ L adjustable single channel micropipettes with disposable tips
- 50 μ L to 300 μ L adjustable multichannel micropipette with disposable tips
- Multichannel micropipette reservoir
- Beakers, flasks, cylinders necessary for preparation of reagents
- Device for delivery of wash solution (multichannel wash bottle or automatic wash system)
- Microplate shaker
- Microwell strip reader capable of reading at 450 nm (620 nm as optional reference wave length)
- Glass-distilled or deionized water
- Statistical calculator with program to perform regression analysis

9. Precautions for use

- All chemicals should be considered as potentially hazardous. We therefore recommend that this product is handled only by those persons who have been trained in laboratory techniques and that it is used in accordance with the principles of good laboratory practice. Wear suitable protective clothing such as laboratory overalls, safety glasses, and gloves. Care should be taken to avoid contact with skin or eyes. In the case of contact with skin or eyes wash immediately with water. See material safety data sheet(s) and/or safety statement(s) for specific advice.
- Reagents are intended for research use only and are not for use in diagnostic or therapeutic procedures.
- Do not mix or substitute reagents with those from other lots or other sources.
- Do not use kit reagents beyond expiration date on label.
- Do not expose kit reagents to strong light during storage or incubation.
- Do not pipet by mouth.
- Do not eat or smoke in areas where kit reagents or samples are handled.
- Avoid contact of skin or mucous membranes with kit reagents or samples.
- Rubber or disposable latex gloves should be worn while handling kit reagents or samples.
- Avoid contact of substrate solution with oxidizing agents and metal.
- Avoid splashing or generation of aerosols.
- To avoid microbial contamination or cross-contamination of reagents or samples that may invalidate the test, use disposable pipette tips and/or pipettes.
- Use clean, dedicated reagent trays for dispensing the conjugate and substrate reagent.
- Exposure to acid inactivates the conjugate.
- Glass-distilled water or deionized water must be used for reagent preparation.
- Substrate solution must be at room temperature prior to use.
- Decontaminate and dispose samples and all potentially contaminated materials as if they could contain infectious agents. The preferred method of decontamination is autoclaving for a minimum of 1 hour at 121.5°C.
- Liquid wastes not containing acid and neutralized waste may be mixed with sodium hypochlorite in volumes such that the final mixture contains 1.0% sodium hypochlorite. Allow 30 minutes for effective decontamination. Liquid waste containing acid must be neutralized prior to the addition of sodium hypochlorite.

10. Preparation of reagents

1. Buffer concentrates should be brought to room temperature and should be diluted before starting the test procedure.
2. If crystals have formed in the Buffer Concentrates, warm them gently until they have completely dissolved.

10.1. Wash buffer (1x)

1. Pour entire contents (50 mL) of the Wash Buffer Concentrate (20x) into a clean 1000 mL graduated cylinder. Bring to final volume of 1000 mL with glass-distilled or deionized water. Mix gently to avoid foaming.
2. Transfer to a clean wash bottle and store at 2° to 25°C. Please note that Wash Buffer (1x) is stable for 30 days.
3. Wash Buffer (1x) may also be prepared as needed according to the following table:

Number of Strips	Wash Buffer Concentrate (20x) (mL)	Distilled Water (mL)
1 - 6	25	475
1 - 12	50	950

10.2. Assay buffer (1x)

1. Pour the entire contents (5 mL) of the Assay Buffer Concentrate (20x) into a clean 100 mL graduated cylinder. Bring to final volume of 100 mL with distilled water. Mix gently to avoid foaming.
2. Store at 2° to 8°C. Please note that the Assay Buffer (1x) is stable for 30 days.
3. Assay Buffer (1x) may also be prepared as needed according to the following table:

Number of Strips	Assay Buffer Concentrate (20x) (mL)	Distilled Water (mL)
1 - 6	2.5	47.5
1 - 12	5.0	95.0

10.3. Biotin-Conjugate

Note: The Biotin-Conjugate should be used within 30 minutes after dilution.

Make a 1:100 dilution of the concentrated Biotin-Conjugate solution with Assay Buffer (1x) in a clean plastic tube as needed according to the following table:

Number of Strips	Biotin-Conjugate (mL)	Assay Buffer (1x) (mL)
1 - 6	0.03	2.97
1 - 12	0.06	5.94

10.4. Streptavidin-HRP

Note: The Streptavidin-HRP should be used within 30 minutes after dilution.

Make a 1:200 dilution of the concentrated Streptavidin-HRP solution with Assay Buffer (1x) in a clean plastic tube as needed according to the following table:

Number of Strips	Streptavidin-HRP (mL)	Assay Buffer (1x) (mL)
1 - 6	0.03	5.97
1 - 12	0.06	11.94

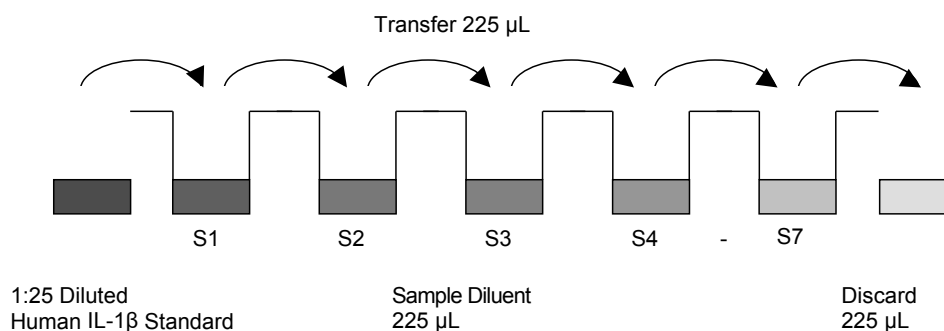
10.5. Human IL-1 β standard

1. Reconstitute human IL-1 β standard by addition of distilled water. Reconstitution volume is stated on the label of the standard vial. Swirl or mix gently to insure complete and homogeneous solubilization (concentration of reconstituted standard = 500 pg/mL).
2. Allow the standard to reconstitute for 10-30 minutes. Mix well prior to making dilutions.
3. After usage remaining standard cannot be stored and has to be discarded.
4. The concentrated human IL-1 β standard must be diluted 1:25 with Sample Diluent just prior to use in a clean plastic test tube according to the following dilution scheme:
20 μ L concentrated human IL-1 β standard + 480 μ L Sample Diluent.
Shake gently to mix (concentration of standard = 20 pg/mL).
5. Standard dilutions can be prepared directly on the microwell plate (see Test protocol step 3) or alternatively in tubes (see "External standard dilution").

External standard dilution

1. Label 7 tubes, one for each standard point: S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7.
2. Prepare 1:2 serial dilutions for the standard curve as follows:
Pipette 225 μ L of Sample Diluent into each tube.
3. Pipette 225 μ L of diluted standard (concentration of standard = 20 pg/mL) into the first tube, labeled S1, and mix (concentration of standard 1 = 10 pg/mL).
4. Pipette 225 μ L of this dilution into the second tube, labeled S2, and mix thoroughly before the next transfer.
5. Repeat serial dilutions 5 more times thus creating the points of the standard curve (see Figure 8).
Sample Diluent serves as blank.

Fig 8 Dilute standards - tubes

**10.6. Control**

1. Reconstitute by adding distilled water to lyophilized control (10-30 minutes). For reconstitution volume please refer to control vial label. Swirl or mix gently to ensure complete and homogeneous solubilization.
Predilute solubilized control 1:25 in Sample Diluent: 50 μ L control + 1200 μ L Sample Diluent.
2. Further treat the control like your samples in the assay. For control range please refer to certificate of analysis or vial label. Store reconstituted control aliquoted at -20°C. Avoid repeated freeze and thaw cycles.

10.7. Amplification diluent (1x)

Preparation of Amplification Diluent (1x) has to be done immediately prior to use. Make a 1:2 dilution of the concentrated Amplification Diluent (2x) as needed according to the following table:

Number of Strips	Amplification Diluent (2x) (mL)	Distilled Water (mL)
1 - 6	3	3
1 - 12	6	6

10.8. Amplification Solution I

1. Prepare Amplification Solution I immediately prior to application on the plate.
2. Dilute Amplification Reagent I in Amplification Diluent (1x) as indicated in the Certificate of Analysis.
3. Discard immediately any prediluted Amplification Solution I after usage.

10.9. Amplification Solution II

1. Prepare Amplification Solution II immediately prior to application on the plate.
2. Centrifuge vial for a few seconds in a microcentrifuge before opening to collect liquid trapped in the lid.
3. Dilute Amplification Reagent II in Assay Buffer (1x) as indicated in the Certificate of Analysis.
4. Discard immediately any prediluted Amplification Solution II after usage.

11. Test protocol

IMPORTANT!

- Because this ELISA is a high sensitivity system, it is extremely important to stick exactly to the manual (washing procedure, chronology of and preparation of solutions, incubation time) to obtain optimal test performance.
 - Amplification Solutions must be prepared immediately prior to application on the plate! It is extremely important to wash the wells properly to obtain a good test performance.
 - Shaking is absolutely necessary for an optimal test performance. Protect microwell plate from light during incubation steps.
1. Determine the number of microwell strips required to test the desired number of samples plus appropriate number of wells needed for running blanks and standards. Each sample, standard, blank and optional control sample should be assayed in duplicate. Remove extra microwell strips from holder and store in foil bag with the desiccant provided at 2°-8°C sealed tightly
 2. Wash the microwell strips twice with exactly 400 µL Wash Buffer per well with thorough aspiration of microwell contents between washes. Allow the Wash Buffer to sit in the wells for about 10 –15 seconds before aspiration. Soaking is highly recommended between the washes to obtain a good test performance! Take care not to scratch the surface of the microwells.
After the last wash step, empty wells and tap microwell strips on absorbent pad or paper towel to remove excess Wash Buffer. Use the microwell strips immediately after washing. Do not allow wells to dry.
 3. Standard dilution on the microwell plate (Alternatively the standard dilution can be prepared in tubes - see "External standard dilution"): Add 100 µL of Sample Diluent in duplicate to all standard wells. Pipette 100 µL of prepared standard (see "Human IL-1β standard", concentration = 20.00 pg/mL) in duplicate into well A1 and A2 (see Table 1). Mix the contents of wells A1 and A2 by repeated aspiration and ejection (concentration of standard 1, S1 = 10.00 pg/mL), and transfer 100 µL to wells B1 and B2, respectively (see Figure 9). Take care not to scratch the inner surface of the microwells.
Continue this procedure 5 times, creating two rows of human IL-1β standard dilutions ranging from 10.00 to 0.16 pg/mL. Discard 100 µL of the contents from the last microwells (G1, G2) used.

Fig 9 Dilute standards - microtiter plate

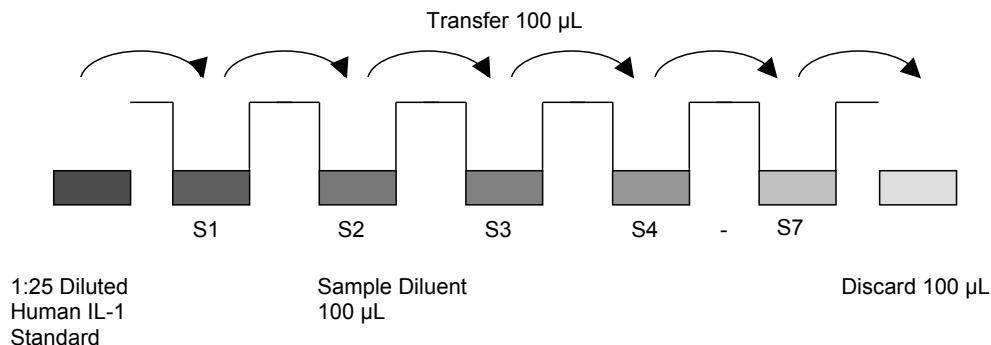


Table 1 Example of the arrangement of blanks, standards and samples in the microwell strips.

	1	2	3	4
A	Standard 1 10.00 pg/mL	Standard 1 10.00 pg/mL	Sample 1	Sample 1
B	Standard 2 5.00 pg/mL	Standard 2 5.00 pg/mL	Sample 2	Sample 2
C	Standard 3 2.50 pg/mL	Standard 3 2.50 pg/mL	Sample 3	Sample 3
D	Standard 4 1.25 pg/mL	Standard 4 1.25 pg/mL	Sample 4	Sample 4
E	Standard 5 0.63 pg/mL	Standard 5 0.63 pg/mL	Sample 5	Sample 5
F	Standard 6 0.31 pg/mL	Standard 6 0.31 pg/mL	Sample 6	Sample 6
G	Standard 7 0.16 pg/mL	Standard 7 0.16 pg/mL	Sample 7	Sample 7
H	Blank	Blank	Sample 8	Sample 8

In case of an external standard dilution (see "External standard dilution"), pipette 100 µL of these standard dilutions (S1 - S7) in the standard wells according to Table 1.

4. Add 100 µL of Sample Diluent in duplicate to the blank wells.
5. Add 50 µL of Sample Diluent to the sample wells.
6. Add 50 µL of each sample in duplicate to the sample wells.
7. Prepare Biotin-Conjugate (see "Biotin-Conjugate").
8. Add 50 µL of Biotin-Conjugate to all wells.
9. Cover with an adhesive film and incubate at room temperature in the dark over night.
10. Prepare Streptavidin-HRP (refer to "Streptavidin-HRP").
11. Remove adhesive film and empty wells. Wash microwell strips 6 times according to point 2. of the test protocol. Proceed immediately to the next step.
12. Add 100 µL of diluted Streptavidin-HRP to all wells, including the blank wells.
13. Cover with an adhesive film and incubate at room temperature (18° to 25°C) for 1 hour on a microplate shaker in the dark. (Shaking is absolutely necessary for an optimal test performance.)
14. Prepare Amplification Solution I diluted in Amplification Diluent (see "Amplification solution I") immediately prior to use.
15. Remove adhesive film and empty wells. Wash microwell strips 6 times according to point 2. of the test protocol. Proceed immediately to the next step.
16. Add 100 µL of Amplification Solution I to all wells, including the blank wells.
17. Cover with an adhesive film and incubate at room temperature (18° to 25°C) for exactly 15 minutes on a microplate shaker in the dark. (Shaking is absolutely necessary for an optimal test performance.)
18. Prepare Amplification Solution II diluted in Assay buffer (see "Amplification solution II") immediately prior to use.
19. Remove adhesive film and empty wells. Wash microwell strips 6 times according to point 2. of the test protocol. Proceed immediately to the next step.
20. Add 100 µL of Amplification Solution II to all wells, including the blank wells.
21. Cover with an adhesive film and incubate at room temperature (18° to 25°C) for exactly 30 minutes, if available on a microplate shaker in the dark.
22. Remove adhesive film and empty wells. Wash microwell strips 6 times according to point 2. of the test protocol. Proceed immediately to the next step.
23. Pipette 100 µL of TMB Substrate Solution to all wells.
24. Incubate the microwell strips at room temperature (18° to 25°C) for 10-20 minutes.
Avoid direct exposure to intense light.

The color development on the plate should be monitored and the substrate reaction stopped (see next point of this protocol) before positive wells are no longer properly recordable. Determination of the ideal time period for color development has to be done individually for each assay.

It is recommended to add the stop solution when the highest standard has developed a dark blue color. Alternatively the color development can be monitored by the ELISA reader at 620 nm.

The substrate reaction should be stopped as soon as Standard 1 has reached an OD of 0.9 – 0.95.

25. Stop the enzyme reaction by quickly pipetting 100 μL of Stop Solution into each well. It is important that the Stop Solution is spread quickly and uniformly throughout the microwells to completely inactivate the enzyme. Results must be read immediately after the Stop Solution is added or within one hour if the microwell strips are stored at 2 - 8°C in the dark.
26. Read absorbance of each microwell on a spectro-photometer using 450 nm as the primary wave length (optionally 620 nm as the reference wave length; 610 nm to 650 nm is acceptable). Blank the plate reader according to the manufacturer's instructions by using the blank wells. Determine the absorbance of both the samples and the standards.

Note: In case of incubation without shaking the obtained O.D. values may be lower than indicated below. Nevertheless the results are still valid.

12. Calculation of results

- Calculate the average absorbance values for each set of duplicate standards and samples. Duplicates should be within 20 percent of the mean value.
- Create a standard curve by plotting the mean absorbance for each standard concentration on the ordinate against the human IL-1 β concentration on the abscissa. Draw a best fit curve through the points of the graph (a 5-parameter curve fit is recommended).
- To determine the concentration of circulating human IL-1 β for each sample, first find the mean absorbance value on the ordinate and extend a horizontal line to the standard curve. At the point of intersection, extend a vertical line to the abscissa and read the corresponding human IL-1 β concentration.
- If instructions in this protocol have been followed samples have been diluted 1:2 (50 μL sample + 50 μL Sample Diluent) and control 1:50 (50 μL of 1:25 prediluted control + 50 μL Sample Diluent). Thus concentrations read from the standard curve must be multiplied by the dilution factor (x 2 for samples, x 50 for control).
- Calculation of samples with a concentration exceeding standard 1 will result in incorrect, low human IL-1 β levels (Hook Effect). Such samples require further external predilution according to expected human IL-1 β values with Sample Diluent in order to precisely quantitate the actual human IL-1 β level.
- It is suggested that each testing facility establishes a control sample of known human IL-1 β concentration and runs this additional control with each assay. If the values obtained are not within the expected range of the control, the assay results may be invalid.
- A representative standard curve is shown in Figure 10. This curve cannot be used to derive test results. Each laboratory must prepare a standard curve for each group of microwell strips assayed.

Fig. 10 Representative standard curve for Interleukin-1beta high sensitivity ELISA. Human IL-1 β was diluted in serial 2-fold steps in Sample Diluent. Do not use this standard curve to derive test results. A standard curve must be run for each group of microwell strips assayed.

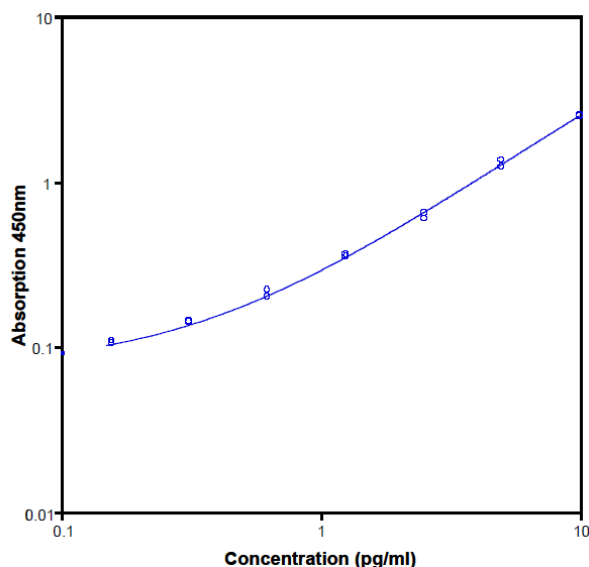


Table 2 Typical data using the IL-1beta high sensitivity ELISA

Measuring wavelength: 450 nm

Reference wavelength: 620 nm

Standard	Human IL-1 β Concentration (pg/mL)	O.D. at 450 nm	Mean O.D. at 450 nm	C.V. (%)
1	10.00	2.478 2.519	2.498	1.2
2	5.00	1.338 1.223	1.281	6.4
3	2.50	0.600 0.647	0.623	5.4
4	1.25	0.353 0.360	0.357	1.3
5	0.63	0.202 0.219	0.210	5.9
6	0.31	0.144 0.142	0.143	0.9
7	0.16	0.109 0.106	0.107	2.2
Blank	0	0.063 0.058	0.061	5.4

The OD values of the standard curve may vary according to the conditions of assay performance (e.g., operator, pipetting technique, washing technique, or temperature effects).

Furthermore, shelf life of the kit may affect enzymatic activity and thus color intensity.

Values measured are still valid.

13. Limitations

- Since exact conditions may vary from assay to assay, a standard curve must be established for every run.
- Bacterial or fungal contamination of either screen samples or reagents or cross-contamination between reagents may cause erroneous results.
- Disposable pipette tips, flasks or glassware are preferred, reusable glassware must be washed and thoroughly rinsed of all detergents before use.
- Improper or insufficient washing at any stage of the procedure will result in false results. Empty wells completely before dispensing fresh wash solution, fill with Wash Buffer as indicated for each wash cycle and do not allow wells to sit uncovered or dry for extended periods.
- The use of radioimmunotherapy has significantly increased the number of subjects with human anti-mouse IgG antibodies (HAMA). HAMA may interfere with assays utilizing murine monoclonal antibodies leading to false results. Serum samples containing antibodies to murine immunoglobulins can still be analyzed in such assays when murine immunoglobulins (serum, ascitic fluid, or monoclonal antibodies of irrelevant specificity) are added to the sample.

14. Performance characteristics

14.1. Sensitivity

The limit of detection of human IL-1 β defined as the analyte concentration resulting in an absorbance significantly higher than that of the dilution medium (mean plus 2 standard deviations) was determined to be 0.05 pg/mL (mean of 6 independent assays).

14.2. Reproducibility

Intra-assay

Reproducibility within the assay was evaluated in 3 independent experiments. Each assay was carried out with 6 replicates of 8 serum samples containing different concentrations of human IL-1 β . 2 standard curves were run on each plate. Data below show the mean human IL-1 β concentration and the coefficient of variation for each sample (see Table 3). The calculated overall intra-assay coefficient of variation was 6.7%.
Table 3 The mean human IL-1 β concentration and the coefficient of variation for each sample

Sample	Experiment	Mean Human IL-1 β Concentration (pg/mL)	Coefficient of Variation (%)
1	1	2.53	3.7
	2	2.18	8.9
	3	2.62	8.4
2	1	1.75	3.2
	2	1.54	4.0
	3	1.58	9.6
3	1	2.10	5.5
	2	1.88	3.6
	3	2.45	11.4
4	1	1.11	3.3
	2	1.00	3.0
	3	1.02	13.6
5	1	2.83	7.8
	2	2.66	1.9
	3	2.74	3.3
6	1	0.92	9.4
	2	0.92	5.3
	3	0.84	1.6
7	1	0.53	10.0
	2	0.48	9.5
	3	0.48	12.8
8	1	0.36	9.5
	2	0.35	7.7
	3	0.46	3.7

Inter-assay

Assay to assay reproducibility within one laboratory was evaluated in 3 independent experiments. Each assay was carried out with 6 replicates of 8 serum samples containing different concentrations of human IL-1 β . 2 standard curves were run on each plate. Data below show the mean human IL-1 β concentration and the coefficient of variation calculated on 18 determinations of each sample (see Table 4). The calculated overall inter-assay coefficient of variation was 8.1%.

Table 4 The mean human IL-1 β concentration and the coefficient of variation of each sample

Sample	Mean Human IL-1 β Concentration (pg/mL)	Coefficient of Variation (%)
1	2.44	9.5
2	1.63	6.7
3	2.15	13.6
4	1.04	6.0
5	2.74	3.0
6	0.90	5.0
7	0.50	5.8
8	0.39	15.5

14.3. Dilution parallelism

Three serum samples with different levels of human IL-1 β were analyzed at serial 2-fold dilutions with 4 replicates each. The recovery ranged from 69.4 to 133.6% with an overall recovery of 116%.

Sample	Dilution	Human IL-1 β (pg/mL)		Recovery of expected concentration (%)
		Expected concentration	Observed concentration	
1	1:1	–	2.73	–
	1:2	1.37	1.64	120.3
	1:4	0.82	1.03	124.9
	1:8	0.51	0.64	125.2
2	1:1	–	2.93	–
	1:2	1.47	1.54	105.4
	1:4	0.77	0.99	128.1
	1:8	0.49	0.47	95.9
3	1:1	–	2.66	–
	1:2	1.33	0.92	69.4
	1:4	0.46	0.56	121.3
	1:8	0.28	0.35	124.5
4	1:1	–	8.60	–
	1:2	4.30	5.17	120.1
	1:4	2.58	3.45	133.6
	1:8	1.73	2.12	122.8

14.4. Sample stability**Freeze-Thaw stability**

Aliquots of serum samples (spiked or unspiked) were stored at -20°C and thawed 5 times, and the human IL-1 β levels determined. There was no significant loss of human IL-1 β immunoreactivity detected by freezing and thawing.

Storage stability

Aliquots of serum samples (spiked or unspiked) were stored at -20°C, 2–8°C, room temperature, and at 37°C, and the human IL-1 β level determined after 24 hours. There was no significant loss of human IL-1 β immunoreactivity detected during storage at -20°C.

A significant loss of human IL-1 β immunoreactivity was detected during storage at 2–8°C, room temperature, and at 37°C after 24 hours.

14.5. Specificity

The interference of circulating factors of the immune system was evaluated by spiking these proteins at physiologically relevant concentrations into a human IL-1 β positive serum. No cross-reactivity was detected.

15. Reagent preparation summary**15.1. Wash buffer (1x)**

Add Wash Buffer Concentrate 20x (50 mL) to 950 mL distilled water.

Number of Strips	Wash Buffer Concentrate (20x) (mL)	Distilled Water (mL)
1 - 6	25	475
1 - 12	50	950

15.2. Assay buffer (1x)

Add Assay Buffer Concentrate 20x (5 mL) to 95 mL distilled water.

Number of Strips	Assay Buffer Concentrate (20x) (mL)	Distilled Water (mL)
1 - 6	2.5	47.5
1 - 12	5.0	95.0

15.3. Biotin-Conjugate

Make a 1:100 dilution of Biotin-Conjugate in Assay Buffer (1x):

Number of Strips	Biotin-Conjugate (mL)	Assay Buffer (1x) (mL)
1 - 6	0.03	2.97
1 - 12	0.06	5.94

15.4. Streptavidin-HRP

Make a 1:200 dilution of Streptavidin-HRP in Assay Buffer (1x):

Number of Strips	Streptavidin-HRP (mL)	Assay Buffer (1x) (mL)
1 - 6	0.03	5.97
1 - 12	0.06	11.94

15.5. Human IL-1 β standard

Reconstitute lyophilized human IL-1 β standard with distilled water. (Reconstitution volume is stated on the label of the standard vial.) The concentrated human IL-1 β standard must be diluted 1:25 with Sample Diluent.

15.6. Amplification diluent (1x)

Preparation of Amplification Diluent (1x) has to be done immediately prior to use.

Number of Strips	Amplification Diluent (2x) (mL)	Distilled Water (mL)
1 - 6	3	3
1 - 12	6	6

15.7. Amplification Solution I

Dilute Amplification Reagent I in Amplification Diluent (1x) immediately prior to application on the plate as indicated in the Certificate of Analysis.

15.8. Amplification Solution II

Centrifuge vial for a few seconds in a micro-centrifuge before opening to collect liquid trapped in the lid. Dilute Amplification Solution II in Assay Buffer (1x) immediately prior to application on the plate as indicated in the Certificate of Analysis.

15.9. Control

Reconstitute by adding distilled water to lyophilized control (10-30 minutes). For reconstitution volume please refer to control vial label. Predilute solubilized control 1:25 in Sample Diluent.

16. Test protocol summary










Prepare Amplification Solutions immediately prior to application on the plate.

It is extremely important to wash the wells properly to obtain a good test performance.

1. Determine the number of microwell strips required.
2. Wash microwell strips twice with Wash Buffer.
3. Standard dilution on the microwell plate: Add 100 μ L Sample Diluent, in duplicate, to all standard wells. Pipette 100 μ L prepared standard into the first wells and create standard dilutions by transferring 100 μ L from well to well. Discard 100 μ L from the last wells.
Alternatively external standard dilution in tubes (see "External standard dilution"):
Pipette 100 μ L of these standard dilutions in the microwell strips.
4. Add 100 μ L Sample Diluent in duplicate, to the blank wells.
5. Add 50 μ L Sample Diluent to sample wells.
6. Add 50 μ L sample in duplicate, to designated sample wells.
7. Prepare Biotin-Conjugate.
8. Add 50 μ L Biotin-Conjugate to all wells.
9. Cover microwell strips and incubate over night at room temperature in the dark.
10. Prepare Streptavidin-HRP.
11. Empty and wash microwell strips 6 times with Wash Buffer.
12. Add 100 μ L diluted Streptavidin-HRP to all wells.
13. Cover microwell strips and incubate 1 hour at room temperature in the dark (18° to 25°C).
(Shaking is absolutely necessary for an optimal test performance.)
14. Prepare Amplification Solution I diluted in Amplification Diluent (1x) immediately prior to application on the plate.
15. Empty and wash microwell strips 6 times with Wash Buffer.
16. Add 100 μ L Amplification Solution I to all wells.
17. Cover microwell strips and incubate for exactly 15 minutes at room temperature in the dark (18° to 25°C). (Shaking is absolutely necessary for an optimal test performance.)
18. Prepare Amplification Solution II diluted in Assay buffer immediately prior to application on the plate.
19. Empty and wash microwell strips 6 times with Wash Buffer
20. Add 100 μ L Amplification Solution II to all wells.
21. Cover microwell strips and incubate for exactly 30 minutes at room temperature in the dark (18° to 25°C)
22. Empty and wash microwell strips 6 times with Wash Buffer.
23. Add 100 μ L of TMB Substrate Solution to all wells.
24. Incubate the microwell strips for 10-20 minutes at room temperature (18° to 25°C).
25. Add 100 μ L Stop Solution to all wells.
26. Blank microwell reader and measure color intensity at 450 nm.

Note: If instructions in this protocol have been followed samples have been diluted 1:2 (50 μ L sample + 50 μ L Sample Diluent) and control 1:50 (50 μ L of 1:25 prediluted control + 50 μ L Sample Diluent). Thus concentrations read from the standard curve must be multiplied by the dilution factor (x 2 for samples, x 50 for control).

Symbols / Symbole / Symboles / Símbolos / Simboli / Símbolos / Σύμβολα

	Cat.-No.: / Kat.-Nr.: / No.- Cat.: / Cat.-No.: / N.-Cat.: / N.º Cat.: / Αριθμός-Κατ.:
	Lot-No.: / Chargen-Bez.: / No. Lot: / Lot-No.: / Lotto n.: / Lote N.º: / Αριθμός -Παραγωγή:
	Use by: / Verwendbar bis: / Utiliser à: / Usado por: / Da utilizzare entro: / Usar até: / Χρησιμοποιείται από:
	No. of Tests: / Kitgröße: / Nb. de Tests: / No. de Determ.: / Quantità dei tests: / N.º de Testes: / Αριθμός εξετάσεων:
	Concentrate / Konzentrat / Concentré / Concentrar / Concentrato / Concentrado / Συμπύκνωμα
	Lyophilized / Lyophilisat / Lyophilisé / Liofilizado / Liofilizzato / Liofilizado / Λυοφιλισμένο
	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-vitro-Diagnostikum / Appareil Médical pour Diagnostics In Vitro / Dispositivo Médico para Diagnóstico In Vitro / Dispositivo Medico Diagnostico In vitro / Equipamento Médico de Diagnóstico In Vitro / Ιατρική συσκευή για In-Vitro Διάγνωση
	Contains biological material of human origin / Enthält biologisches Material menschlichen Ursprungs / Contient une substance biologique d'origine humaine / Contiene material biológico de origen humano / Contiene materiale biologico di origine umana / Contém material biológico de origem humana / Περιέχει βιολογικό υλικό ανθρώπινης προέλευσης
	Contains biological material of animal origin / Enthält biologisches Material tierischen Ursprungs / Contient une substance biologique d'origine animale / Contiene material biológico de origen animal / Contiene materiale biologico di origine animale / Contém material biológico de origem animal / Περιέχει βιολογικό υλικό ζωικής προέλευσης
	Unique Device Identification / Eindeutige Geräteerkennung / Identifiant de dispositif unique / Identificación única de producto / Identificatore univoco del dispositivo / Identificador de dispositivo único / Μοναδικός αναγνωριστικός κωδικός προϊόντος
	Read instructions before use / Arbeitsanleitung lesen / Lire la fiche technique avant emploi / Lea las instrucciones antes de usar / Leggere le istruzioni prima dell'uso / Ler as instruçoes antes de usar / Διαβάστε τις οδηγίες πριν την χρήση
	Keep away from heat or direct sun light / Vor Hitze und direkter Sonneneinstrahlung schützen / Garder à l'abri de la chaleur et de toute exposition lumineuse / Manténgase alejado del calor o la luz solar directa / Non esporre ai raggi solari / Manter longe do calor ou luz solar directa / Να φυλάσσεται μακριά από θερμότητα και άμεση επαφή με το φως του ηλίου
	Store at: / Lagern bei: / Stocker à: / Almacene a: / Armazenar a: / Conservare a: / Armazenar em: / Αποθήκευση στους:
	Store at: 2 - 8°C / Lagern bei: 2 - 8°C / Stocker à: 2 - 8°C / Almacene a: 2 - 8°C / Armazenar a: 2 - 8°C / Conservare a: 2-8°C / Armazenar em: 2-8°C / Αποθήκευση στους: 2-8°C
	Manufacturer: / Hersteller: / Fabricant: / Productor: / Fabricante: / Fabbicante: / Παραγωγός:
	Distributor: / Distributor: / Distributeur: / Distributor: / Distributore: / Distribuidor: / Διανομέας:
	Caution! / Vorsicht! / Attention! / ¡Precaución! / Attenzione! / Cuidado! / Προσοχή!
	Symbols of the kit components see MATERIALS SUPPLIED. Die Symbole der Komponenten sind im Kapitel KOMPONENTEN DES KITS beschrieben. Voir MATERIEL FOURNI pour les symboles des composants du kit. Símbolos de los componentes del juego de reactivos, vea MATERIALES SUMINISTRADOS. Per i simboli dei componenti del kit si veda COMPONENTI DEL KIT. Para símbolos dos componentes do kit ver MATERIAIS FORNECIDOS. Για τα σύμβολα των συστατικών του kit συμβουλευτείτε το ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ.

Generic table, not all symbols are present in the product

COMPLAINTS: Complaints may be submitted initially written or vocal. Subsequently they need to be filed including the test performance and results in writing in case of analytical reasons.

WARRANTY: The product is warranted to be free from material defects within the specific shelf life and to comply with product specifications delivered with the product. The product must be used according to the Intended use, all instructions given in the instructions for use and within the product specific shelf life. Any modification of the test procedure or exchange or mixing of components of different lots could negatively affect the results. These cases invalidate any claim for replacement.

LIMITATION OF LIABILITY: IN ALL CIRCUMSTANCES THE EXTENT OF MANUFACTURER'S LIABILITY IS LIMITED TO THE PURCHASE PRICE OF THE KIT(S) IN QUESTION. IN NO EVENT SHALL MANUFACTURER BE LIABLE FOR ANY INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL DAMAGES, INCLUDING DAMAGES FOR LOST PROFITS, LOST SALES, INJURY TO PERSON OR PROPERTY OR ANY OTHER INCIDENTAL OR CONSEQUENTIAL LOSS.

The labelling of hazardous substances is according to European directive.

For further country-specific classifications, please refer to the corresponding safety data sheet.



IBL International GmbH

Flughafenstrasse 52a
22335 Hamburg, Germany

Phone: +49 (0)40-53 28 91-0
Fax: +49 (0)40-53 28 91-11

IBL@tecan.com
www.tecan.com/ibl

Always there for you

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich von Herzen all jenen danken, die mich während meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank meiner Doktormutter für ihre unermüdliche Unterstützung und wertvolle fachliche Anleitung. Von Anfang an stand sie mir als verlässliche Ratgeberin und Mentorin zur Seite, war stets erreichbar und hat maßgeblich dazu beigetragen, dass ich meine Arbeit erfolgreich abschließen konnte.

Ebenso gebührt meinem Betreuer mein tiefster Dank. Seine fundierte fachliche Expertise und seine unermüdliche Unterstützung bei der praktischen Umsetzung meiner Forschungsarbeit waren von unschätzbarem Wert. Er hat sich stets Zeit genommen, um geduldig all meine Anliegen und Fragen zu beantworten.

Des Weiteren möchte ich allen Doktorand*innen, für deren unverzichtbare Hilfe bei der Datenerhebung danken. Ohne ihre tatkräftige Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, meine Dissertation erfolgreich abzuschließen.

Ein besonderer Dank gebührt auch allen Proband*innen unserer Studie.

Ihre Bereitschaft, an unserer Studie teilzunehmen und ihre wertvolle Zeit und Energie zu investieren, hat unsere Ergebnisse erst möglich gemacht. Ich bin sehr dankbar für ihre Teilnahme und ihr Vertrauen in unsere Arbeit.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Partner bedanken. Ohne eure bedingungslose Unterstützung und euer unerschütterliches Vertrauen in mich wäre ich niemals so weit gekommen. Eure Liebe und ständige Ermutigung haben mich in schwierigen Zeiten getragen und mir die Kraft gegeben, an meinen Träumen festzuhalten. Ich bin unendlich dankbar für die unzähligen Opfer, die ihr gebracht habt, um mich beim Erreichen meiner Ziele zu unterstützen. Ohne euch hätte ich das alles niemals geschafft.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Freund*innen. Ihr habt mich in schwierigen Phasen aufgemuntert und mir immer wieder Mut gemacht, an meine Fähigkeiten zu glauben. Ich empfinde große Wertschätzung für eure ehrliche Freundschaft und Unterstützung und bin zutiefst dankbar, dass ihr immer für mich da wart und mich auf meinem Weg begleitet habt.

Tabellarischer Lebenslauf

SOPHIA REUTTER



BISHERIGE AUSBILDUNG

April 2018 - Mai 2024: Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Studium der Humanmedizin

1. Staatsexamen am 24.03.2020, Abschlussnote: 1,0
2. Staatsexamen am 14.04.2023, Abschlussnote: 2,0
3. Staatsexamen am 03.05.2024, Abschlussnote: 1,0

Oktober 2012 - Oktober 2015: Krankenhaus Salem

Auszubildende zur Gesundheits- und Krankenpflegerin

Abschluss: staatlich examinierte Gesundheits- und Krankenpflegerin am 14. September 2015,
Abschlussnote: 1,3

2003 - 2012: Eduard-Spranger-Gymnasium Landau

Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife am 13. März 2012, Abschlussnote: 1,9

BERUFLICHER WERDEGANG

Oktober 2024 - heute: Universitätsklinikum Heidelberg

Ärztin in Weiterbildung

Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik

November 2020 - Januar 2022: Universitätsklinikum Mainz

Gesundheits- und Krankenpflegerin

Klinik für Anästhesiologie

Interdisziplinäre Intensivstation

Juli 2017 - Januar 2018: Universitätsklinikum Heidelberg

Gesundheits- und Krankenpflegerin

Chirurgische Klinik

Station 13 IOPIS

November 2015 - Juni 2017: Thoraxklinik Heidelberg gGmbH

Gesundheits- und Krankenpflegerin

Intensivstation S1