

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

Effekte eines HRV-Biofeedbacktrainings auf die Immunantwort betreffend Interleukin-  
1 $\beta$  bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

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

Vorgelegt von

Vera Findeis  
aus Rüdesheim am Rhein

Mainz, 2024

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

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 27. Januar 2025

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Einleitung.....	1
1 Theorie.....	2
1.1 Das Immunsystem.....	2
1.1.1 Das zelluläre angeborene Immunsystem.....	2
1.1.2 Das humorale angeborene Immunsystem.....	3
1.1.3 Das Zytokin IL-1.....	4
1.1.4 Das zelluläre erworbene Immunsystem.....	5
1.1.5 Das humorale erworbene Immunsystem.....	7
1.2 Angststörungen: Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.....	8
1.2.1 Prävalenz.....	8
1.2.2 Diagnostik.....	8
1.2.3 Ätiologie-Theoretische Modelle.....	9
1.2.4 Anatomie, Genetik und Epigenetik.....	14
1.2.5 Nicht-genetische Einflüsse.....	15
1.2.6 Komorbidität.....	16
1.2.7 Leitliniengerechte Therapie.....	18
1.2.8 Alternative Therapiemöglichkeiten - Biofeedback.....	19
1.3 Immunstatus und -regulation bei Panikstörung.....	24
1.3.1 Die Panikstörung und die HPA-Achse.....	24
1.3.2 Die Panikstörung und die Inflammation.....	25
1.3.3 Unterschiedliche Zytokine – unterschiedliche Ergebnisse.....	26
1.3.4 Die Zytokinkonzentration und die Symptomschwere.....	28
1.3.5 Die Zytokine und der Parasympathikus - Der inflammatorische Reflex.....	28
1.4 Ableitung der Fragestellung.....	31

1.4.1	Zytokinkonzentration.....	31
1.4.2	HRV-Parameter .....	33
1.4.3	HRV-Biofeedbacktraining.....	34
1.4.4	Fragestellung .....	36
2	Methode .....	37
2.1	Untersuchungsdesign .....	37
2.2	Rekrutierung der Proband*innen.....	38
2.3	Voraussetzungen .....	38
2.3.1	Ethikvotum .....	38
2.3.2	Probanden*innenaufklärung .....	38
2.3.3	Datenschutz.....	38
2.4	Ablauf.....	39
2.5	Erhebungsinstrumente/ Fragebögen.....	41
2.5.1	Angstsensitivitätsindex (ASI) (Hoyer und Margraf, 2003) .....	41
2.5.2	Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) (Hautzinger et al., 2006).....	41
2.5.3	Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV) (Ehlers und Margraf, 2001).....	41
2.5.4	2.5.4 Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) (Bandelow, 1997).....	42
2.5.5	2.5.5 State-Trait-Angstinventar (STAI) (Laux et al., 1981).....	42
2.6	Beschreibung des experimentellen Vorgehens.....	43
2.6.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
2.6.2	Untersuchungsgruppe.....	44
2.6.3	Parameter .....	44
2.6.4	Ablauf der Intervention.....	45
2.6.5	Abnahme, Verarbeitung und Auswertung der Blutparameter.....	47
2.7	Vorgehen bei der statistischen Auswertung .....	48
3	Ergebnisse .....	49
3.1	Stichprobenbeschreibung .....	49

3.2	Symptomschwere vor und nach dem Biofeedbacktraining.....	51
3.3	IL-1 Konzentration vor und nach dem Biofeedbacktraining.....	52
3.4	HRV-Parameter vor und nach dem Biofeedbacktraining.....	52
3.5	Zusammenhänge zwischen der IL-1 $\beta$ Konzentration und der Symptomschwere sowie der HRV .....	56
4	Diskussion.....	59
4.1	Die Ergebnisse auf einen Blick .....	59
4.2	Der Bezug zur Literatur .....	63
4.3	Grenzen und Chancen .....	68
4.4	Klinische Implikationen.....	78
5	Zusammenfassung.....	79
6	Literaturverzeichnis .....	81
7	Danksagung .....	105
8	Tabellarischer Lebenslauf .....	106

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACQ.....	<i>Fragebogen zu Angstbezogenen Kognitionen</i>
AKV .....	<i>Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung</i>
ASI.....	<i>Angstsensitivitätsindex</i>
AWMF.....	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.</i>
BDI-II .....	<i>Beck-Depressionsinventar II</i>
BfArM.....	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>
BMI .....	<i>Body Mass Index</i>
BSQ.....	<i>Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen</i>
COPD .....	<i>Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung</i>
CRH.....	<i>Kortikotropin-Releasing-Hormon</i>
ELISA .....	<i>Enzymelinked Immunosorbent Assay</i>
HF.....	<i>High Frequency</i>
HPA-Achse .....	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse</i>
HRV .....	<i>Herzratenvariabilität</i>
ICD-10-GM.....	<i>Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10.Revision-German Modifikation</i>
IL-1 .....	<i>Interleukin-1</i>
KVT.....	<i>Kognitive Verhaltenstherapie</i>
LF .....	<i>Low Frequency</i>
MHC .....	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MI .....	<i>Mobilitätsinventar</i>
PAS .....	<i>Panik. und Agoraphobie-Skala</i>
RMSSD.....	<i>Root Mean Square Successive Differences</i>
SDNN .....	<i>Standard Deviation of all NN Intervals</i>
SKID-I.....	<i>Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen</i>
STAI.....	<i>State-Trait-Angstinventar</i>
TNF- $\alpha$ .....	<i>Tumornekrosefaktor- <math>\alpha</math></i>

---

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ablauf .....	40
Abbildung 2: RMSSD (M und SD) über den Zeitraum T1 bis T10 .....	53
Abbildung 3: HRV-Parameter zu den Zeitpunkten T1 (prä) und T10 (post).....	55

---

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristiken Stichprobe .....	50
Tabelle 2: Parameter zu T1 (prä) und T10 (post) .....	54
Tabelle 3: Pearson-Korrelationskoeffizient $r$ der Differenzen post-prä der Parameter .....	57

## Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen eines HRV-Biofeedbacktrainings bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie auf die IL-1 $\beta$  Konzentration. Zudem wird die Entwicklung der HRV und Symptomschwere betrachtet.

Panikstörung gehört der diagnostischen Gruppe der Angststörungen an, die die größte Gruppe unter den psychischen Störungen bildet (Jacobi et al., 2014; Jacobi et al., 2016; Olesen et al., 2012; Wittchen und Jacobi, 2005; Wittchen et al., 2011). Die Diagnose zeigt eine große Komorbidität zu weiteren psychischen sowie somatischen Erkrankungen, verursacht enorme Kosten im Gesundheitssystem und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Bouton et al., 2001; Burton et al., 2013; Bystritsky, 2006; Chalmers et al., 2014; Colon, 2006; Eisner et al., 2010; Goddard, 2017; Goodwin et al., 2005; Grant et al., 2015; Jacobi et al., 2014; Smith et al., 2018; Tully et al., 2015; Wittchen et al., 2011).

Panikstörung wird mit einer erhöhten Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen wie dem IL-1 $\beta$ , einem generalisierten Entzündungszustand sowie mit einer verminderten parasymphatischen Aktivität assoziiert (Hoge et al., 2009; Brambilla et al., 1994; Belem da Silva et al., 2017; Caldirola et al., 2016; Chalmers et al., 2014; Friedman, 2007; Herhaus et al., 2023a; Kim et al., 2019; Oglodek et al., 2016; Petrowski et al., 2010; Petrowski et al., 2018; Quagliato und Nardi, 2018; Quagliato und Nardi, 2022a; Rohleder, 2014; Wagner et al., 2015; Won und Kim, 2020; Zou et al., 2020). Dem Modell des inflammatorischen Reflexes nach interagieren Immunsystem und autonomes Nervensystem (Borovikova et al., 2000; Lu et al., 2014; Oke und Tracey, 2008; Padgett und Glaser, 2003; Pavlov et al., 2018; Wang et al., 2003; Won und Kim, 2020). HRV-Biofeedbacktraining kann die Aktivität des Parasympathikus stärken sowie Angst- und Stresssymptomatik reduzieren (Goessl et al., 2017; Oke und Tracey, 2009). Die HRV und manche Zytokine scheinen negativ assoziiert zu sein (Williams et al., 2019). HRV-Biofeedback könnte daher eine effektive Methode sein, um die pro-inflammatorische IL-1 $\beta$  Konzentration bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zu senken, die HRV anzuheben und die Symptomschwere zu reduzieren. Dies soll hier soweit bekannt erstmalig untersucht werden.

# **1 Theorie**

## **1.1 Das Immunsystem**

Das menschliche Immunsystem dient dem Erkennen und der Abwehr von Pathogenen wie Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren (Takeda et al., 2003; Takeda und Akira, 2005). Man unterscheidet das angeborene und das spezifische Immunsystem, wobei beide Systeme für die Immunantwort sowohl Zellen für die zelluläre Immunantwort als auch im Blut gelöste Stoffe für die humorale Immunantwort nutzen (Hornef et al., 2002). Die unspezifischen Mechanismen des angeborenen Immunsystems resultieren in der Abtötung des Pathogens und einer Entzündungsreaktion (Potempa und Potempa, 2012; Takeda und Akira, 2005). Zytokine wie das Interleukin-1 (IL-1) spielen als Entzündungsmediatoren eine entscheidende Rolle sowohl für das angeborene wie auch für das erworbene Immunsystem (Hornef et al., 2002). Das erworbene Immunsystem gilt als spezifisches Immunsystem, da es mithilfe von Antikörpern spezifisch gegen bestimmte Strukturen der Krankheitserreger, die sogenannten Antigene, vorgeht (Hornef et al., 2002).

### **1.1.1 Das zelluläre angeborene Immunsystem**

Die Zellen des Immunsystems nennt man Leukozyten, welche in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen und Lymphozyten untergliedert werden (Fischer et al., 2013; Hornef et al., 2002; Pavelek et al., 2020). Granulozyten wandern zum Infektionsort, typischerweise bei viralen und parasitären Infektionen, und setzen Entzündungsmediatoren wie Zytokine, Chemokine und Enzyme frei (Pavelek et al., 2020). Gewebsständige Monozyten werden Makrophagen genannt und phagozytieren Bakterien und geschädigte körpereigene Zellen und setzen Signalstoffe wie die Interleukine frei (Abbas et al., 1996; Hespel und Moser, 2012). Granulozyten und Monozyten beziehungsweise Makrophagen sind Teil des zellulären angeborenen Immunsystems, welches unspezifisch und schnell gegen Krankheitserreger im menschlichen Organismus vorgeht (Hornef et al., 2002; Taniguchi et al., 2003). Sie tragen auf ihren Zelloberflächen sogenannte Toll-like-Rezeptoren, die an Bestandteile der Pathogene binden und auf diese Weise sowohl eine inflammatorische als auch eine antigenbasierte Immunantwort einleiten können (Takeda et al., 2003). Auch Natürliche

Killerzellen und dendritische Zellen gehören hierzu (Taniguchi et al., 2003). Natürliche Killerzellen lysieren virusbefallene Zellen und gelten auch als Unterform der Lymphozyten, wohingegen dendritische Zellen Pathogene phagozytieren und mit den Lymphozyten des erworbenen Immunsystems zusammenarbeiten (Fischer et al., 2013; Mackay, 2001; Sen und Lengyel, 1992).

### **1.1.2 Das humorale angeborene Immunsystem**

Die humorale angeborene Immunantwort wird getragen von im Blut gelösten Stoffen wie den Akute-Phase-Proteinen, dem Komplementsystem und den Zytokinen (Gabay und Kushner, 1999). Akute-Phase-Proteine werden im Rahmen von Entzündungsgeschehen aus der Leber freigesetzt (Gauldi et al., 1987). Das Komplementsystem besteht aus mehreren Komplementfaktoren und Rezeptoren, die kaskadenartig durch Bakterien aktiviert werden und eine Entzündungsreaktion initiieren, woraufhin die Pathogene den Phagozyten präsentiert oder direkt lysiert werden (Potempa und Potempa, 2012). Zytokine sind Proteine, die als Signalstoffe autokrin auf die sie bildenden Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems als Wachstumsfaktor zurückwirken oder die Aktivität anderer Zellen beeinflussen (Abbas et al., 1996). Zu den Zytokinen gehören die Interferone, Chemokine, der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und die Interleukine (Hornef et al., 2002; Mackay, 2001). Interferon- $\gamma$  wird von T-Zellen gebildet (Hespel und Moser, 2012). Chemokine erleichtern die Leukozytenmigration (Mackay, 2001). TNF- $\alpha$  wird, wie IL-1 $\beta$  und IL-6, als Entzündungsmediator von Makrophagen gebildet (Akira et al., 2001). Zytokine können auf humoralem, zellulärem oder neuronalem Weg mit dem Gehirn kommunizieren (Capuron und Miller, 2011). Der humorale Weg beschreibt den Zugang von pro-inflammatorischen Zytokinen über undichte Anteile der Blut-Gehirn-Schranke beispielsweise im Plexus choroideus oder in den zirkumventrikulären Organen (Capuron und Miller, 2011). Die von dort stammenden Zytokine gelangen im Folgenden extrazellulär zu ihrem Wirkort (Dantzer et al., 2000). Pro-inflammatorische Zytokine binden an Rezeptoren auf den Endothelzellen der Blut-Gehirn-Schranke und lösen Signalwege aus, in die zum Beispiel der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B involviert ist (Rivest et al., 2000). Dies verändert abhängig von der Art des Zytokins die neuronale Aktivität und führt zur Produktion von sekundären Botenstoffen wie den Prostaglandinen (Rivest et al., 2000). Neben dem Zutritt über die Blut-Gehirn-

Schranke können Zytokine auch Afferenzen des N. vagus nutzen, um mit dem zentralen Nervensystem zu kommunizieren (Banks et al., 2002-03; Goehler et al., 2000). Dies ist der neuronale Weg der Kommunikation zwischen Immunsystem und Gehirn (Capuron und Miller, 2011). Der zelluläre Weg beschreibt das Zusammenspiel von Zytokinen und Mikrogliazellen in der Aktivierung von Monozyten und deren zerebralen Infiltration (D'Mello et al., 2009). Periphere pro-inflammatorische Zytokine können folglich im Rahmen von Entzündungsprozessen in das Zentrale Nervensystem vordringen und zerebrale Funktionen beeinflussen, die ihrerseits Einfluss auf das Verhalten und störungsspezifische Symptome haben (Capuron und Miller, 2011). Diese zerebralen Funktionen beinhalten den Metabolismus von Neurotransmittern, die synaptische Plastizität, neuroendokrine Prozesse und die Regulation von Stimmung, Motivation, Angst, Besorgnis und motorischer Aktivität (Capuron und Miller, 2011). Die damit verbundenen Verhaltensaspekte sind gekennzeichnet durch Depression, Angst, psychomotorische Verlangsamung, kognitive Dysfunktion, Schlafstörungen und Ermüdung (Capuron und Miller, 2011). Die immunologischen Einflüsse auf die zerebralen Funktionen werden durch Vulnerabilitätsfaktoren wie Alter, Fettleibigkeit und chronischem Stress verschärft (Capuron und Miller, 2011).

### **1.1.3 Das Zytokin IL-1**

Die IL-1 Familie der Zytokine besteht aus dem IL-1 $\beta$  und dem IL-1 $\alpha$ , welches im Gegensatz zum IL-1  $\beta$  bereits nach der Synthese voll funktionsfähig ist (Fantuzzi und Dinarello, 1999). Das reife IL-1  $\beta$  entsteht durch die intrazelluläre Cysteinprotease, die auch Caspase-1 genannt wird, aus einer Vorläuferform (Fantuzzi und Dinarello, 1999; Akira et al., 2001). Der IL-1 Rezeptor weist Ähnlichkeiten zu Toll-like Rezeptoren auf, diese nutzen teilweise die gleichen Signalmoleküle (Akira et al., 2001). Der durch die Bindung initiierte Signaltransduktionsweg setzt den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B frei, welcher im Zellkern pro-inflammatorische Zielgene induziert und eine regulatorische Rolle in der kardialen Physiologie spielt (Bartekova et al., 2018; Hornef et al., 2002).

IL-1 ist, neben unter anderem IL-6 und TNF- $\alpha$ , ein wichtiger Entzündungsmediator, der nicht nur lokale Entzündungsreaktionen, sondern auch systemische Reaktionen wie Fieber auslösen kann und ein Mediator sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems ist (Gauldi et al., 1987; Hornef et al., 2002). IL-1 induziert in der Leber die Synthese und Sekretion von Akute-Phase-Proteinen und ist im

Rahmen der erworbenen Immunantwort an der Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helferzellen beteiligt (Gauldi et al., 1987; Schnare et al., 2001). Auch bei der Extravasation, dem Austreten der Leukozyten aus einem Blutgefäß, die für die Wanderung der Immunzellen in lymphatische Organe und ins Gewebe an ihren Wirkort unerlässlich ist, wirkt IL-1 durch vermehrte Bildung der Adhäsionsproteine der Endothelzellen der Gefäßwände entscheidend mit (Shimizu et al., 1992). Die Leukozyten können mit dem Endothel über Adhäsionsproteine interagieren und wandern im Gewebe unter dem Einfluss von Chemokinen bis zum Infektionsort (Mackay, 2001). IL-1 stimuliert auch die Bildung von Interferon- $\gamma$ , das seinerseits Makrophagen aktiviert, sowie Antikörperproduktion und wiederum die Sekretion von IL-1 stimuliert (Abbas et al., 1996; Schultz, 1987). Interferone und IL-1 aktivieren zudem Natürliche Killerzellen, die virusbefallene Zellen und Tumorzellen lysieren (Sen und Lengyel, 1992; Schultz, 1987). Darüber hinaus stimuliert IL-1 die Freisetzung der, von Zellen wie den Makrophagen als Entzündungsmediatoren gebildeten, Prostaglandine (Schultz, 1987).

#### **1.1.4 Das zelluläre erworbene Immunsystem**

Die zu den Leukozyten gehörenden T- und B- Lymphozyten sind Teil des erworbenen, spezifischen Immunsystems (Hornef et al., 2002). Sie müssen, im Gegensatz zu den Zellen des angeborenen Immunsystems, durch Kontakt zu einem pathogenen Antigen aktiviert werden (Flajnik, 2018). Die T-Zellen wirken zum einen als T-Helferzellen, die über Zytokine Makrophagen und B-Zellen aktivieren und zum anderen als zytotoxische T-Zellen, die viral oder parasitär befallene körpereigene Zellen zytolytisch abtöten (Abbas et al., 1996; Sher und Coffman, 1992). Die B-Zellen differenzieren sich zu Plasmazellen, welche gegen Antigene gerichtete spezifische Antikörper produzieren und freisetzen (Hornef et al., 2002; Shaffer et al., 2002). Ein Teil der Lymphozyten entwickelt sich zu T- und B-Gedächtniszellen, die auch Jahre nach der Erstinfektion ihr passendes Antigen erkennen und bei erneutem Antigenkontakt sehr viel schneller reagieren können (Hornef et al., 2002).

Lymphozyten entstehen in den primären lymphatischen Organen, d.h. dem Knochenmark und dem Thymus und entwickeln dort ihre Immunkompetenz, d.h. die Fähigkeit zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen zu unterscheiden (Klein et al., 2009; Medzhitov und Janeway, 1997). Während die B-Zellen im

Knochenmark heranreifen, reifen die T-Zellen auch im Thymus heran (Doherty und Zinkernagel, 1974; Mackay, 2001). Im Thymus werden T-Zellen, die endogene Zellen anhand von Oberflächenmolekülen erkennen, den sogenannten major histocompatibility complex (MHC)-Proteinen, positiv selektioniert, d.h. sie können weiter heranreifen, während solche, die dies nicht können, den physiologischen apoptotischen Zelltod erleiden (Akira et al., 2001; Hornef et al., 2002; Klein et al., 2009). Als negative Selektion bezeichnet man das Zuführen von T-Zellen zur Apoptose, die gegen endogene Antigene reagieren (Klein et al., 2009). In den sekundären lymphatischen Organen, wie der Milz, den Lymphknoten und dem Lymphgewebe des Darms präsentieren dendritische Zellen den Lymphozyten pathogene Antigene (Flajnik, 2018; Rosado et al., 2009). Neben den dendritischen Zellen gehören auch Makrophagen und B-Zellen zu den antigenpräsentierenden Zellen (Medzhitov und Janeway, 1997). Der Weg der Antigene, dendritischen Zellen und Lymphozyten zu den lymphatischen Organen führt über die Lymphgefäße (Hunter et al., 2019).

Ein bestimmtes Antigen kann nur von einem passenden T-Zellrezeptor erkannt werden, der an ein MHC-Protein der antigenpräsentierenden Zelle bindet (Klarnet et al., 1989; Swain, 1983, Watts und McConnell, 1987). Trägt eine T-Zelle den Corezeptor CD4, so entwickelt sie sich zu einer T-Helferzelle, wenn sie das Antigen über ein MHC-II-Protein präsentiert bekommt, trägt sie hingegen den Corezeptor CD8, so wird sie zu einer zytotoxischen T-Zelle, wenn sie das Antigen über ein MHC-I-Protein präsentiert bekommt (Klarnet et al., 1989; Swain, 1983; Watts und McConnell, 1987). MHC-II-Proteine werden von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert, die daran pathogene Peptidstücke binden und auf ihrer Oberflächenmembran präsentieren (Watts und McConnell, 1987). MHC-I-Proteine präsentieren nach viralem Befall einer Zelle mit konsekutiv veränderter Zelloberfläche entsprechende virale Antigene (Medzhitov und Janeway, 1997; Zinkernagel und Doherty, 1974).

Auch B-Zellen können nur mit solchen Antigenen interagieren, die spezifisch zu ihrem Rezeptor, einem bestimmten Antikörper, passen (Jespersen et al., 2019). Durch Bindung des Antigens bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex, woraufhin die B-Zelle antigene Peptide auf der Zelloberfläche in einem MHC-II-Protein präsentieren kann (Jespersen et al., 2019; Watts und McConnell, 1987). Die B-Zelle kann nun mit einer T-Helferzelle interagieren, was zur Aktivierung und Differenzierung der B-Zelle

zu einer antikörperproduzierenden Plasmazelle führt (Medzhitov und Janeway, 1997). Andere B-Zellen werden zu B-Gedächtniszellen, die sich bei erneutem Antigenkontakt zu Plasmazellen differenzieren und schneller Antikörper produzieren als beim Erstkontakt (Dresser und Popham, 1979; Röltgen und Boyd, 2021; Shaffer et al., 2002).

### **1.1.5 Das humorale erworbene Immunsystem**

Die humorale spezifische Immunantwort wird von den Antikörpern, die man auch Immunglobuline nennt, getragen (Takeda et al., 2003). Antikörper binden an pathogene Antigene, wodurch diese leichter phagozytiert oder der Lyse im Rahmen des Komplementsystems zugeführt werden können (Potempa und Potempa, 2012). In Anbetracht der Diversität der Antigene gibt es eine sehr große Anzahl an Antikörpern, die zwar grundsätzlich einen ähnlichen molekularen Aufbau haben, sich aber je nach Zielantigen in charakteristischen Regionen unterscheiden und so die spezifische Bindung eines Antikörpers an ein bestimmtes Antigen ermöglichen (Tonegawa, 1983).

## **1.2 Angststörungen: Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie**

### **1.2.1 Prävalenz**

Insgesamt sind jährlich ungefähr ein Drittel der europäischen Bevölkerung von psychischen Störungen betroffen, wovon die Angststörungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 14% die größte Gruppe bilden, und erhebliche Kosten verursachen (Olesen et al., 2012; Wittchen et al., 2011). In Deutschland bilden die Angststörungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 15,4% die größte Gruppe psychischer Störungen und die zu dieser Gruppe gehörende Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie hat eine 12-Monats-Prävalenz von 2% und die Panikstörung international eine Lebenszeitprävalenz von 0,13% bis 3,8% (Jacobi et al., 2014; Jacobi et al., 2016; Somers et al., 2006). Das Verhältnis der Prävalenz der Panikstörung der letzten 12 Monate zur Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe bis 32 Jahre liegt zwischen 0,28 und 0,75, abhängig davon, ob es sich um prospektive oder retrospektive Studien handelt (Moffitt et al., 2010). In prospektiven Studien wurde die Lebenszeitprävalenz für alle Gruppen der Angststörungen höher geschätzt als in retrospektiven Studien (Moffitt et al., 2010). Bei der Agoraphobie sind sowohl die 12-Monats-, als auch die Lebenszeit-Prävalenz bis zu viermal höher bei Frauen als bei Männern (Bouton et al., 2001; Somers et al., 2006).

### **1.2.2 Diagnostik**

Nach der S3 Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) von 2021 sollte für die Klassifikation der Angststörungen in Deutschland die Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision - German Modifikation (ICD-10-GM) verwendet werden (Bandelow et al., 2021). Diagnostisch lässt sich die Panikstörung den Angststörungen zuordnen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2021). Angststörungen werden nach der ICD-10-GM unterteilt in die Gruppe der phobischen (F40.-) und die der anderen Angststörungen (F41.-) (Bandelow et al., 2021; BfArM, 2021). Die phobischen Angststörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass Angst durch ungefährliche Situationen ausgelöst wird, was in der Folge zur Vermeidung dieser Situationen führt, beziehungsweise zu einer Erwartungsangst vor einem möglichen

Eintreten der Situation (BfArM, 2021). Häufig treten phobische Angststörungen komorbid mit einer Depression auf (BfArM, 2021). Die Agoraphobie (F40.0-) gehört nach ICD-10-GM zu den phobischen Angststörungen (BfArM, 2021). Situationen wie das Verlassen der eigenen Wohnung, das alleinige Reisen mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder die Ansammlung einer Menschenmenge sind Gegenstand dieser Art von Phobie (BfArM, 2021). Betroffene zeigen oft ein Vermeidungsverhalten gegenüber den entsprechenden Situationen und können sich so der gefühlten Angst entziehen (BfArM, 2021). Agoraphobie kann mit (F40.01) oder ohne (F40.00) Panikstörung vorliegen und diagnostiziert werden (BfArM, 2021). Die Panikstörung gehört diagnostisch nach ICD-10-GM zu der Gruppe der anderen Angststörungen, denen gemein ist, dass die Angst für sich das Hauptsymptom darstellt (BfArM, 2021). Die Diagnose Panikstörung (F41.0) kann gestellt werden, wenn der oder die Betroffene wiederkehrende und unvorhersehbare Panik erlebt (BfArM, 2021). Diese Panik äußert sich durch Angstattacken mit körperlichen Symptomen wie Herzklopfen, kann aber darüber hinaus auch die Angst zu Sterben oder wahnsinnig zu werden beinhalten (BfArM, 2021).

### **1.2.3 Ätiologie-Theoretische Modelle**

Zur Erklärung der Ätiologie der Angststörungen existieren verschiedene theoretische Ansätze, die beispielsweise biologische, psychophysiologische und kognitive Korrelate der Panikstörung beschreiben (Clark, 1986; Grillon et al., 2008; McNally, 1990). Rein biologische Modelle unterscheiden Panik qualitativ von anderen Angstformen (Margraf et al., 1986b). Sie fokussieren sich ausschließlich auf die neurochemische beziehungsweise genetische Ätiologie der Panikstörung und wurden weitgehend aufgegeben zugunsten von Modellen, die weitere Einflussfaktoren berücksichtigen (McNally, 1990). Dies impliziert auch einen therapeutisch umfassenderen Ansatz, der neben pharmakologischer Therapie im Sinne einer Modulation von Neurotransmittern auch verhaltenstherapeutische Therapie miteinschließt (McNally, 1990). Es gibt allerdings starke Hinweise auf eine neurobiologische Grundlage der Panikstörung aufgrund von genetischen Erkenntnissen, der Dominanz des sympathischen Nervensystems oder auch aufgrund des therapeutischen Ansprechens auf Substanzen, die die Verfügbarkeit von Neurotransmittern wie Serotonin erhöhen (Goddard, 2017).

Sowohl psychophysiologische als auch kognitive Ansätze betrachten ein Zusammenspiel von körperlichen und kognitiven Prozessen während einer Panikattacke (Clark, 1986; Grillon et al., 2008). Panik wird als Extremform der Angst verstanden (Margraf et al., 1986a). Weder kognitive noch psychophysiologische Modelle berücksichtigen Einflussfaktoren wie das Geschlecht oder das Alter der Erstmanifestation, jedoch die Erwartungsangst bezüglich erneuter Panikattacken auf die Panikstörung (Clark, 1986; Margraf et al., 1986b). Das Erleben einer Panikattacke allein ist oft begleitet von der Angst vor einer weiteren Attacke oder vor den Konsequenzen einer solchen, wie beispielsweise der Angst davor, verrückt zu werden (Bouton et al., 2001).

Das kognitive Modell der Panikstörung sieht Panikattacken als das Resultat von Fehlinterpretationen körperlicher Prozesse wie Hyperventilation, Herzklopfen und Schwindel (Clark, 1986). Dabei werden diese auch bei normalen Angstreaktionen vorkommenden Prozesse, wie das Herzklopfen, fälschlicherweise als gefährlicher wahrgenommen als sie tatsächlich sind, zum Beispiel als Herzinfarkt (Clark, 1986). Panikattacken werden typischerweise von dem kognitiven Szenario einer drohenden Gefahr begleitet (McNally, 1990). Die Betroffenen erleben dabei eine Art Teufelskreislauf, in dem sich die Fehlinterpretationen von physiologischen Vorgängen gegenseitig verstärken und letztlich in dem Erleben einer Panikattacke enden (Bouton et al., 2001). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass das bewusste kognitive Interpretieren nicht unbedingt Teil der Ätiologie einer Panikattacke sein muss und darüber hinaus nicht kausal, sondern auch begleitend bei den Patienten\*innen vorliegen kann (Bouton et al., 2001).

Während das Modell von Clark von 1986 eine Erklärungsmodell für die kognitiv basierte Entstehung einer Panikattacke anbietet, berücksichtigen psychophysiologische Modelle darüber hinaus individuelle Lernerfahrungen mit angstauslösenden Situationen, beispielsweise in Form einer Assoziation von Gefahr mit physiologischen Vorgängen und Umweltreizen (Margraf et al., 1986b). Weiterhin unterscheidet sich dem psychophysiologischen Modell zufolge die Realitätswahrnehmung durch Patienten\*innen mit Angststörung von der durch gesunde Personen (Margraf et al., 1986b). Dies kann sich in einer erhöhten Angstsensitivität, also in einer Tendenz ängstlich auf angstassoziierte Stimuli zu reagieren und der Überzeugung zu sein, dass entsprechende körperliche Symptome

negative körperbezogene, psychische und soziale Konsequenzen haben werden, oder in einem unabhängig von der Art des Stimulus generell erhöhten Angstniveau äußern (Margraf et al., 1986a; Margraf et al., 1986b; McNally, 1990).

In Bezug auf die Panikstörung äußert sich dieser Prozess in einer Assoziation von körperlichen Symptomen, wie Herzklopfen oder Schwitzen, und kognitiven Vorgängen, wie Konzentrationsproblemen, mit Gefahr, was letztlich zum Erleben einer Panikattacke führen kann (Margraf et al., 1986a; Margraf et al., 1986b). Bei Patienten\*innen mit Panikstörung ist das sympathische Nervensystem reaktiver in Bezug auf mentalen Stress (Kotianova et al., 2018). Das körperliche und kognitive Erleben der Panik wiederum führt seinerseits über eine Assoziation dieses Erlebens mit Gefahr zu einer Intensivierung der Panik im Sinne einer positiven Rückkopplung (Margraf et al., 1986a; Margraf et al., 1986b). Sogar die experimentell falsche Rückmeldung über einen angeblichen Anstieg der Herzfrequenz als physiologische Variable kann bei Patienten\*innen mit Panikstörung zu einer solchen positiven Rückkopplung führen (Ehlers et al., 1988). Als Grundlage hierfür werden neben der erhöhten, der Panikstörung vorausgehenden, Sensibilität gegenüber entsprechenden Reizen auch Erfahrungswerte aus vorangegangenen Panikattacken diskutiert (Grillon et al., 2008). Ebenso spielt für das Entstehen einer Panikattacke die aktuelle körperliche Verfassung der/des Betroffenen eine Rolle, sowie das Vorhandensein von Bewältigungsmechanismen in der entsprechenden Situation (Margraf et al., 1986b). Eine entscheidende Variable und ein psychophysiologischer Marker ist daneben die Vorhersagbarkeit aversiver Reize, da sich Gesunde von Betroffenen in ihrer Reaktion nur dann unterscheiden, wenn diese Stimuli unvorhersagbar sind (Grillon et al., 2008). Die Unvorhersagbarkeit einer Panikattacke kann zu vermehrtem Empfinden von Angst in der Situation beziehungsweise zu chronisch bestehenden angstverbundenen Symptomen in Erwartung der nächsten unvorhersagbaren Attacke führen (Grillon et al., 2008).

Des Weiteren existieren verschiedene lerntheoretische Ansätze zur Erklärung der Ätiologie der Panikstörung (Bouton et al., 2001). Panik wird als ein emotionaler Zustand beschrieben, der durch eine aktuelle traumatische Situation ausgelöst wird, wohingegen Angst ein emotionaler Erwartungszustand ist, der der Vorbereitung auf eine möglicherweise in der Zukunft stattfindende Panikattacke dient (Bouton et al., 2001). Diese moderne Lerntheorie sieht die Entstehung einer Panikstörung als Folge

einer Konditionierung von Angst in Abhängigkeit von drei Gruppen an Vulnerabilitätsfaktoren (Bouton et al., 2001). Unspezifische biologische Faktoren wären demnach gleichzusetzen mit einer genetisch basierten Trait-Angst, die sich in Emotionalität, negativem Affekt und Panikanfällen äußern und dazu führen kann, dass unter stressauslösenden Stimuli eine Panikstörung entsteht (Bouton et al., 2001). Unspezifische psychologische Vulnerabilitätsfaktoren wären Gefühle der Unkontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit, die unter anderem durch den elterlichen Erziehungsstil entstehen können und die Idee der spezifischen Faktoren bezieht sich auf modellbasiertes und operantes Lernen (Bouton et al., 2001). Auch hierbei spielen die elterlichen Vorbilder, anhand derer Verhalten am Modell gelernt werden kann eine große Rolle (Bouton et al., 2001). Werden körperliche Symptome auf diese Weise als gefährlich erlernt, kann eine Sensibilität für physiologische Symptome entstehen, die dann unter dem Einfluss von stressigen Stimuli und Panikanfällen zu einer Konditionierung einer Panikstörung führen können (Bouton et al., 2001). Somit werden Kognitionen als Vulnerabilitätsfaktoren beschrieben, wohingegen in den kognitiven Modellen eine Kausalität zwischen dem Wahrnehmen einer Kognition und dem Entstehen einer Panikstörung postuliert wird (Bouton et al., 2001).

Die moderne Lerntheorie steht in Tradition von frühen lerntheoretischen Modellen, beispielsweise von Pavlov, Watson, Mowrer oder Solomon, die sogenanntes neurotisches Verhalten durch Elemente der Konditionierung erklärten (Bouton et al., 2001). Die Zwei-Faktoren-Theorie von Mowrer kombiniert Elemente der klassischen mit solchen der instrumentellen/operanten Konditionierung (Bouton et al., 2001; Levis, 1981; Maia, 2010).

Klassische Konditionierung beschreibt einen Lernprozess, durch den ein zuvor neutraler Stimulus zu einer konditionierten Reaktion führt: Zunächst löst ein unkonditionierter, aversiver situativer Stimulus eine Angstreaktion im Individuum aus (den Hollander et al., 2010; Levis, 1981). Ein neutraler Stimulus, der zeitlich oder räumlich assoziiert zu diesem Prozess auftritt, kann in der Folge als konditionierter Stimulus die Angstreaktion als konditionierte Reaktion auslösen (den Hollander et al., 2010; Levis, 1981). Dies stellt den ersten Faktor dar (Bouton et al., 2001; Levis, 1981; Maia, 2010).

Instrumentelle/Operante Konditionierung wirkt über die Konsequenzen eines Verhaltens auf dessen Auftretenswahrscheinlichkeit ein und stellt den zweiten Faktor

dar: Die Angstreaktion führt zu einer Vermeidung der auslösenden Stimuli (Bouton et al., 2001; Levis, 1981; Maia, 2010). Das Vermeidungsverhalten führt durch den kurzfristigen Wegfall der Angst zu einer negativen Verstärkung des Verhaltens und damit zu einer Aufrechterhaltung der erlernten Assoziationen (Bouton et al., 2001; Levis, 1981; Maia, 2010). Therapeutisch kann durch Exposition gegenüber dem konditionierten Stimulus die negative Verstärkung des Vermeidungsverhaltens verhindert werden (den Hollander et al., 2010).

In der Weiterentwicklung der Theorien wird vermehrt die Generalisation der entsprechenden Reaktionen auf den originalen konditionierten Stimulus ähnliche Stimuli beschrieben (Bouton et al., 2001; Lissek et al., 2010). Tritt eine Panikattacke in einem bestimmten Einkaufszentrum auf, kann sich die konditionierte Angst auf ähnliche externe Stimuli, wie beispielsweise andere Einkaufszentren generalisieren (Lissek et al., 2010). Zudem können auch mit der Panik assoziierte innere Stimuli wie Herzrasen generalisiert werden, beispielsweise auf eine erhöhte Herzfrequenz beim Treppensteigen, sodass solche Aktivitäten vermieden werden (Lissek et al., 2010). Generalisation spielt hierbei eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer Panikstörung ausgehend von einer erlebten Panikattacke (Lissek et al., 2010). Auf interne Stimuli basierte Konditionierung kann sich auch auf die Panikattacke selbst als Stimulus beziehen, wobei frühe körperliche Veränderungen während der Attacke, wie eine leicht veränderte Herzfrequenz, über konditioniertes Lernen zum Erleben einer Panikattacke führen kann (Bouton et al., 2001). Der Prozess der durch interne oder externe Stimuli ausgelösten Konditionierung wird durch individuelle Faktoren beeinflusst, unter anderem durch die wahrgenommene Kontrollierbarkeit oder Vorhersagbarkeit der Situation beziehungsweise der körperlichen Erfahrung (Bouton et al., 2001). Lernen wird dabei über anatomische Korrelate vermittelt, beispielsweise spielt der Hippocampus bei der kontextabhängigen Konditionierung eine wichtige Rolle und der präfrontale Kortex beim Vermeidungsverhalten (Ninan und Dunlop, 2005). Die Amygdala, als zentrales mit Angst assoziiertes Organ ist darüber hinaus wichtig für das emotionale Gedächtnis, welches für das konditionierte Lernen ebenso wichtig ist (Ninan und Dunlop, 2005).

#### 1.2.4 Anatomie, Genetik und Epigenetik

Die Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie beginnt oft im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter und hat genetische Korrelate, die nicht kausal zum Entstehen einer Panikstörung führen müssen, sondern in Kombination mit entsprechenden Einflüssen aus der Umwelt die Grundlage hierfür darstellen können (Beesdo et al., 2010; Bouton et al., 2001; Gottschalk und Domschke, 2017). Die Heritabilität wird in Zwillingsstudien mit 43% angegeben (Hettema et al., 2001). Anatomische und molekulare Verbindungen, die beim Vorliegen von Angststörungen fehlreguliert sein können, bestehen beispielsweise in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) (Lebow und Chen, 2016). Die HPA-Achse bildet einen endokrinologischen Regelkreis um die Hormone Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), Kortisol und Kortikosteron, der auch eine Rolle bei Stress- und Immunreaktionen spielt (Spencer und Deak, 2017). Das zentrale Nervensystem reguliert das Immunsystem über die Glukokortikoide der HPA-Achse im Rahmen der neuroendokrinen Stressreaktion (Eskandari und Sternberg, 2002). Die Regulation der HPA-Achse scheint beim Vorliegen einer Panikstörung verändert zu sein (Faravelli et al., 2012). Dabei scheint die Dauer des Bestehens der Panikstörung einen Einfluss zu haben (Petrowski et al., 2012).

Weiterhin beschreiben bildgebende Studien als anatomisches Korrelat der Panikstörung ein dysfunktionales, komplexes Netzwerk aus Strukturen des präfrontalen Kortex, Hirnstamms und limbischen Systems, insbesondere der Amygdala, und des neuroendokrinen und autonomen Systems (Goddard, 2017; Gorman et al., 2000). Das autonome, vegetative Nervensystem wird weiter in das sympathische und parasympathische Nervensystem unterteilt, wobei der Sympathikus zur Aktivierung von Kampf-oder-Flucht Reaktionen dient und den Körper in Alarmbereitschaft versetzt, während der Parasympathikus zur Aktivierung von Verdauung und Entspannung dient (Ulrich-Lai und Herman, 2009; VanPatten und Al-Abed, 2017).

Neurochemisch spielt insbesondere das Serotonin eine wichtige Rolle, so kann der therapeutische Einsatz von Serotonin- Wiederaufnahmehemmern kann über eine Reduktion von noradrenerger Erregung und eine verminderte Ausschüttung von CRH durch den Hypothalamus zu einer Reduktion der Symptomatik führen (Gorman et al.,

2000). Des Weiteren bildet die epigenetische Hypomethylierung des Gens der Monoaminoxidase A, eines Enzyms, das für den Abbau von Monoaminen wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zuständig ist, einen weiteren Risikofaktor für Panikstörung und scheint darüber hinaus durch Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) beeinflussbar zu sein (Ziegler et al., 2016).

### **1.2.5 Nicht-genetische Einflüsse**

Nach dem Diathese-Stress-Modell kann die Entstehung von psychischen Störungen anhand des Zusammenspiels einer Diathese einer Person und dem Erfahren von Stress erklärt werden (Nielsen et al., 2020). Demnach werden genetische oder familiäre Variablen, die eine Diathese für psychische Störungen darstellen können, von umweltbasierten Stressfaktoren unterschieden (Nielsen et al., 2020). Die Entstehung einer Panikstörung kann durch genetische Vulnerabilität, Persönlichkeits- und Verhaltensfaktoren wie Neurotizismus oder Angstsensitivität beeinflusst werden (Klauke et al., 2010). Unter den Persönlichkeitseigenschaften ist es vor allem der Neurotizismus, der mit der Entwicklung von Angststörungen assoziiert ist (Naragon-Gainey und Watson, 2018). Vulnerabilitätsfaktoren wie Angstsensitivität, Unsicherheitsintoleranz, Perfektionismus und Erfahrungsvermeidung sind ihrerseits stark mit Neurotizismus assoziiert (Naragon-Gainey und Watson, 2018). Im Hinblick auf die Stressfaktoren sind es vor allem Missbrauchs- oder Verlusterfahrungen in der Kindheit oder Lebensereignisse, die durch Gefahr oder zwischenmenschliche oder gesundheitliche Stressoren gekennzeichnet sind, die als einzelnes Ereignis oder in ihrer Kumulation zu der Entwicklung einer Panikstörung führen können (Klauke et al., 2010). Dieser Effekt schließt teilweise andere Angststörungen und komorbide Depression mit ein (Klauke et al., 2010). Die Erfahrung von Kontrollierbarkeit in Bezug auf Einflüsse aus der äußeren Umwelt, aber auch im Hinblick auf emotionale Stressoren in der Kindheit kann protektiv wirken (Bouton et al., 2001). Eltern, die verlässlich auf die Bedürfnisse ihrer Kinder eingehen, können so einem Gefühl der Hilflosigkeit und der mit Panikattacken assoziierten Attribution der Kontrolle nach extern beim Kind entgegenwirken (Bouton et al., 2001). Im Gegensatz dazu können Erziehungsstile, die durch ein nicht responsives oder ein extrem beschützendes Verhalten gekennzeichnet sind zu einem Gefühl des Kontrollverlusts führen (Bouton et al., 2001). Der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Ätiologie von Angststörungen

und deren Komorbidität zu Depressionen im Jugend- und frühen Erwachsenenalter ist spezifisch mit bestimmten Zeitpunkten verbunden und verändert die Symptomatik der Störungen über die Zeit, während der Einfluss genetischer Faktoren stabil ist (Waszczuk et al., 2016).

### **1.2.6 Komorbidität**

Etwa jede/r zweite/r Patient\*in mit einer Panikstörung entwickelt zusätzlich eine Agoraphobie, genauer die Angst davor sich in Situationen oder an Orten zu befinden, von denen kein einfaches oder sozial akzeptiertes Entkommen ist oder keine Hilfe im Falle einer Panikattacke verfügbar wäre (Bouton et al., 2001; Goodwin et al., 2005). Typischerweise bezieht sich dies auf den Aufenthalt außerhalb der eigenen Wohnung ohne Begleitung, das Stehen in einer Menschenmenge, das unbegleitete Reisen oder Nutzen von öffentlichen Verkehrsmitteln (Bouton et al., 2001). Agoraphobie ist folglich mit einem, solche Situationen und Orte vermeidenden Verhalten assoziiert, ähnlich den anderen Bewältigungsstrategien von Patienten\*innen mit Panikstörung ohne Agoraphobie, die beispielsweise Alkohol oder andere Drogen zu diesem Zweck missbrauchen (Bouton et al., 2001). Weiterhin werden körperliche und panikähnliche Empfindungen, die mit sympathischer Erregung einhergehen, vermieden, wie beispielsweise Kurzatmigkeit durch sportliche oder sexuelle Betätigung (Bouton et al., 2001).

Panikattacken können nicht nur im Rahmen einer Panikstörung, sondern auch beim Vorliegen anderer Angststörungen, psychischer oder somatischer Störungen auftreten oder mit der Einnahme von Drogen assoziiert sein: Die Diagnose Panikstörung ist zu 49% mit dem Vorhandensein von mehr als drei zusätzlichen Diagnosen verknüpft (Jacobi et al., 2004). Bis zu 89% aller von Panikattacken Betroffenen leiden auch an einer psychischen Störung (Goodwin et al., 2004). Zudem ist das Risiko für eine Panikstörung bei Kindern mit Trennungsangst im Vergleich zu Kindern ohne Trennungsangst signifikant erhöht (Kossowsky et al., 2013; Silove, 2015). Des Weiteren ist Panikstörung mit dem Vorliegen von Alkoholabhängigkeit assoziiert (Odds Ratios von 1,1 bis 1,4 für die meisten Ausprägungen) (Grant et al., 2015). Angststörungen generell sind mit dem Auftreten von schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen nach einer koronararteriellen Bypass Operation assoziiert (Tully et al., 2015). Unter den Patienten\*innen, die sich in einer Notaufnahme

mit Thoraxschmerzen vorstellen haben bis zu einem Viertel eine Panikstörung (Colon, 2006). Bei den Patienten\*innen, deren Thoraxschmerzen nicht durch eine vaskuläre Ursache erklärt werden kann, leiden bis zu 80% an einer Panikstörung oder Depression und bei denen, bei den eine solche vaskuläre Ursache besteht leiden 7% auch an einer Panikstörung (Colon, 2006). 21% der Patienten\*innen mit Panikstörung leiden auch an einer koronaren Herzkrankheit (Colon, 2006).

Darüber hinaus ist Angst assoziiert mit einem erhöhten Risiko der Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), stellt ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar und könnte mit dem Auftreten von Diabetes assoziiert sein (Burton et al., 2013; Eisner et al., 2010; Smith et al., 2018). Die Prävalenz der Panikstörung unter Patienten\*innen mit Lungenerkrankungen ist höher als in der Gesamtbevölkerung (Colon, 2006). So liegt sie bei der COPD zwischen 2% und 96% (Colon, 2006). Das zusätzliche Vorliegen von Angst ist mit einer Reduktion der Lebensqualität verknüpft und tritt auch unter Asthmapatienten\*innen gehäuft auf (Colon, 2006). 6-42% der Patienten\*innen erleiden Symptome einer Panikattacke während eines Asthmaanfalls und Panik beziehungsweise Hyperventilation kann selbst schwerwiegende Asthmaanfälle auslösen, die mit einer Hospitalisierung einhergehen (Colon, 2006). Zudem scheint chronischer Stress sowohl ein Risikofaktor für die Entstehung als auch die Folge von einer Panikstörung zu sein und ist seinerseits assoziiert mit chronischen Entzündungsreaktionen und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (Goddard, 2017). Weiterhin scheinen Migränepatienten\*innen ein zwölfmal erhöhtes Risiko zu haben, eine Panikstörung zu entwickeln (Colon, 2006). Das Vorliegen eines Reizdarmsyndroms liegt zu 4% bis 24% komorbid zu psychiatrischen Erkrankungen wie auch der Panikstörung vor (Colon, 2006). Diese Assoziation ist auch im Vergleich des Reizdarmsyndroms mit einer Lebenszeit-Prävalenz der Panikstörung von 41% zu entzündlichen Darmerkrankungen mit 25% bemerkenswert (Colon, 2006).

### 1.2.7 Leitliniengerechte Therapie

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie sollten durch Psychotherapie und Pharmakotherapie behandelt und der/die Patient\*in in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden (Bandelow et al., 2021). Die Indikation zur Therapie ist gegeben, wenn eine entsprechende ICD-10 Diagnose vorliegt und hinzukommend oder stattdessen ein mittlerer bis schwerer Leidensdruck, psychosoziale Einschränkungen oder Komplikationen der Angststörung wie Suchterkrankungen vorliegen (Bandelow et al., 2021). Allgemeine Therapieziele sind die Verbesserung der sozialen Integration, der Leistungsfähigkeit im Beruf und der Lebensqualität und die Reduktion der Angst, des Vermeidungsverhaltens und der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (Bandelow et al., 2021). Für die Therapiewahl wichtige Aspekte sind die Verfügbarkeit einer Therapieform, deren Nachhaltigkeit und unerwünschte Wirkungen und die Latenz bis zum Wirkeintritt, die bei Antidepressiva zwei Wochen in einem Bereich von ein bis sechs Wochen betragen kann (Bandelow et al., 2021). Psychotherapeutisch sollte KVT angeboten werden und als Alternative hierzu Psychodynamische Psychotherapie (Bandelow et al., 2021). In der Zeit bis zum Therapiestart oder als Zusatz zur laufenden Therapie können KVT-basierte Angebote im Internet oder Bücher genutzt werden (Bandelow et al., 2021). Über die Dauer der Psychotherapie sollte individuell unter Einbezug der psychosozialen Situation, des Vorliegens komorbider Erkrankungen und der Krankheitsschwere entschieden werden (Bandelow et al., 2021).

Pharmakotherapeutisch empfiehlt die S3 Leitlinie Medikamente der Substanzklassen der Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und der Trizyklischen Antidepressiva (Bandelow et al., 2021). Nach Eintritt der Remission sollte die Pharmakotherapie noch weitere sechs bis zwölf Monate fortgeführt und zur Beendigung der Therapie die Dosierung langsam reduziert werden (Bandelow et al., 2021). Zur Behandlung einer akuten Panikattacke kann im Einzelfall ein Benzodiazepin verabreicht werden (Bandelow et al., 2021). Erweist sich die initial gewählte Therapieform als unwirksam, so sollte medikamentös eine Dosisanpassung erfolgen, zu der jeweils anderen Therapieform gewechselt oder eine Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie angeboten werden (Bandelow et al., 2021). Komorbide Erkrankungen wie Depressionen, Suchterkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen sollten mitbehandelt werden und Ausdauertraining wird als

sportliche Ergänzung empfohlen (Bandelow et al, 2021). In schätzungsweise einem von drei Fällen mit Angststörung stellt sich kein Therapieerfolg ein (Bystritsky, 2006). Dies ist ein großes Problem in der Versorgung dieser hoch prävalenten Störung, verbunden mit signifikanter Mortalität, Morbidität, reduzierter Lebensqualität und erhöhten sozioökonomischen Kosten wie vermehrter Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Bystritsky, 2006).

### **1.2.8 Alternative Therapiemöglichkeiten - Biofeedback**

Der Begriff Biofeedback bezeichnet ein Feedback über physiologische Prozesse im menschlichen Körper, wozu verschiedene Verfahren eingesetzt werden können, die akustische oder visuelle Rückmeldung über physiologische Veränderungen geben (Kopańska et al, 2020). Auf diese Weise werden physiologische Prozesse wahrnehmbar und können beeinflusst werden, was ebenso das Selbstwirksamkeitserleben beeinflusst (Kopańska et al, 2020). Abhängig von der Krankheit kann eine bestimmte Biofeedbackmethode angewandt werden, so wird beispielsweise bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung Neuro-Biofeedback genutzt, um durch ein Elektroenzephalogramm Rückmeldung über die Hirnstromaktivität, die auf die Präsentation eines Stimulus folgt, zu geben (Kopańska et al, 2020). Bei neuromuskulären Krankheiten kann das Elektromyogramm genutzt werden, um den Muskeltonus aufzuzeichnen, bei kardiovaskulären Erkrankungen das Herzratenvariabilität (HRV)-Biofeedback, welches Veränderungen in der Herz- und Atemfrequenz rückmeldet und bei Asthma das respiratorische Biofeedback (Kopańska et al, 2020).

Die HRV, also die Variabilität der Intervalle zwischen den Herzschlägen, wird durch physiologische und belastungsangepasste Schwankungen der Herzfrequenz moduliert und steht unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems (Löllgen, 1999). HRV-Biofeedback kann ergänzend zur Behandlung von somatischen oder psychischen Störungen eingesetzt werden und führt zu einer gesteigerten Aktivität des Parasympathikus und zu einer Resonanz zwischen Atemfrequenz, Gefäßtonus, Blutdruck, Herzfrequenz und Pulsamplitude (Lehrer et al., 2003; Vaschillo et al., 2006; Wheat und Larkin, 2010). Durch metronomische Taktatmung mit einer Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute kann eine Resonanzfrequenz von 0,1 Hz im kardiovaskulären System und damit verbunden ein Anstieg der HRV entstehen

(Vaschillo et al., 2006). Der Anstieg der HRV wird über eine Modulation des autonomen Nervensystems und der Blutdruckhomöostase vermittelt (Vaschillo et al., 2006). Die Effekte auf die HRV treten allerdings auch ohne Atmung in Resonanzfrequenz auf beziehungsweise auch dann, wenn die Variable Atmung statistisch kontrolliert wird (Lehrer et al., 2003; Vaschillo et al., 2002).

HRV- Messungen können frequenz- oder zeitbezogen erfolgen (Bandelow et al., 2017). Bei frequenz-bezogenen Messungen können Niedrig- oder Hoch-Frequenz-Oszillationen unterschieden werden, wobei es die hochfrequenten Oszillationen (HF) sind, die mit der Aktivität des Parasympathikus, vermittelt über den Vagusnerven, verbunden werden (Bandelow et al., 2017). Da sympathische Aktivierung mit niedrigfrequenten Oszillationen (LF) einhergeht, kann es sein, dass eine zeitgleiche Aktivierung beider autonomer Systeme unentdeckt bleibt (Bandelow et al., 2017). Zeitbezogene Messungen der HRV berücksichtigen die Zeitintervalle zwischen den Herzschlägen oder die Abweichung vom normalen Sinusrhythmus des Herzens (Bandelow et al., 2017). Für diese Art der Messungen der HRV ist das Vorliegen eines Sinusrhythmus des Herzens notwendig (Bandelow et al., 2017). Man unterscheidet bei den zeitbasierten Messungen zwischen der Bestimmung der Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (RMSSD) sowie der Bestimmung der Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) (Bandelow et al., 2017; Sammito und Böckelmann, 2015).

Im Ruhezustand steht die HRV hauptsächlich unter dem Einfluss des Parasympathikus (Löllgen, 1999). Eine verminderte HRV reflektiert eine autonome Dysbalance und ist assoziiert mit verminderter Aktivität des präfrontalen Kortex, der den Sympathikus normalerweise inhibitorisch kontrolliert (Thayer und Brosschot, 2005). Das Vorliegen einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie ist mit einer verminderten HRV und der Aktivierung des Sympathikus und/oder Inhibition des Parasympathikus verbunden (Friedman, 2007; Petrowski et al., 2010). Auch bei gesunden Individuen, die einer panikprovozierenden Herausforderung ausgesetzt sind, ist die HRV reduziert (Bandelow et al., 2017). Ebenso kann die HRV beim Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen reduziert sein, wie nach einem Herzinfarkt, bei der koronaren Herzerkrankung sowie bei Bluthochdruck (Bandelow et al., 2017). Zudem ist die HRV hierbei ein Prädiktor für die Mortalität (Bandelow et al., 2017). HRV-Biofeedback führt bei Patienten\*innen, die zuvor einen plötzlichen

Herzstillstand erlitten hatten, zu einem Anstieg der HRV und parasympathischen Aktivität (Cowan et al., 1990). Auch bei Patienten\*innen mit Koronarer Herzkrankheit kann die HRV gesteigert werden (Del Pozo et al., 2004). Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass entsprechendes Biofeedbacktraining bei Patienten\*innen mit Herzinsuffizienz sowohl Morbidität als auch Mortalität verbessern kann (Swanson et al., 2009).

Da kardiovaskuläre Krankheiten mit dem Auftreten von Angststörungen assoziiert sein können und darüber hinaus beide Krankheitsfelder mit einer ähnlichen Dysfunktion im autonomen Nervensystem verbunden zu sein scheinen, kann die HRV als biologischer Parameter von Angststörungen gelten (Bandelow et al., 2017). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 wurde der Zusammenhang zwischen der HRV und dem Vorliegen von Angststörungen untersucht, wobei sowohl für hochfrequenz- als auch für zeitbezogene Messungen der HRV- Variablen signifikante Assoziationen gefunden wurden (Chalmers et al., 2014). Im Vergleich zu gesunden Probanden\*innen zeigte sich eine Reduktion der HRV beim Vorliegen von verschiedenen Angststörungen (Chalmers et al., 2014). Zeitbezogene Messungen der HRV waren insbesondere stark assoziiert mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, posttraumatischen Belastungsstörungen und generalisierter Angststörung (Chalmers et al., 2014). Hochfrequenz-Oszillationen waren hingegen weniger stark, aber dennoch signifikant mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und posttraumatischen Belastungsstörungen und stärker mit generalisierter Angststörung assoziiert (Chalmers et al., 2014). Unabhängig davon, ob eine hochfrequenz- oder zeitbezogene Messung der HRV angewandt wird, kann die HRV ein nicht-invasiver und wenig aufwendig zu erhebender Biomarker beim Vorliegen von Angststörungen sein (Bandelow et al., 2017).

Neben verhaltenstherapeutischen Interventionen scheinen auch pharmakologische, wie das Verabreichen von Antidepressiva in einigen Studien die HRV und die parasympathische Aktivität bei Patienten\*innen mit Panikstörung zu erhöhen (Chalmers et al., 2014). Zudem weist die HRV Assoziationen zu einer Vielzahl von weiteren Erkrankungen auf (Bandelow et al., 2017). Beispielsweise kann HRV-Biofeedback neben einer Erhöhung der HRV auch eine Abnahme der depressiven und Angst-bezogenen Symptome bei vorliegender Depression bewirken und mit Frühgeburt assoziierten chronischen Stress reduzieren (Siepmann et al., 2008; Siepmann et al., 2014). Zudem ist es denkbar, dass HRV-Biofeedback

immunologische Faktoren oder die Kortisolproduktion beeinflussen und weitere an der Regulation der Herzfrequenz beteiligte inhibitorische Prozesse aktivieren könnte (Vaschillo et al., 2011; Wheat und Larkin, 2010). In einer Studie zur Atemtherapie bei Panikstörung, in der den Teilnehmern\*innen Feedback über den CO<sub>2</sub> Partialdruck durch kapnometrische Messung gegeben wurde, zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Schwere der Störung, dem agoraphoben Vermeidungsverhalten und der Angstsensitivität, verbunden mit normokapnischen Werten nach der Feedback-Atemtherapie (Meuret et al., 2008). Diese Effekte bestätigten sich bei follow-up Terminen zwölf Monate später und zeigten sich so als therapeutisch relevant (Meuret et al., 2008).

Des Weiteren verbessert HRV-Biofeedback in Kombination mit einem Gehtraining die Lebensqualität bei Patienten\*innen mit der Lungenerkrankung COPD (Giardino et al., 2004). Erhöhte Blutglukosewerte beim Vorliegen von Diabetes und erhöhte Blutdruckwerte beim Vorliegen von essenzieller Hypertonie können durch Biofeedback gesenkt werden (McGrady, 2010). Eine Kombination aus der Anwendung von Stressreduktionstechniken und HRV-Biofeedback führt zu reduzierten Blutdruckwerten und verbesserter emotionaler Gesundheit bei vorliegendem Hypertonus (McCraty et al., 2003). Der Effekt von Biofeedback auf die Reduktion von Blutdruckwerten ist in Kombination mit anderen Entspannungstechniken nachweisbar (Nakao et al., 2003). Neben den Angststörungen können folglich auch kardiovaskuläre Erkrankungen, Depression, Diabetes mellitus und weitere Krankheiten durch HRV-Biofeedback adressiert und in ihrem Verlauf beeinflusst werden (Bandelow et al., 2017).

Neben der Methode des Biofeedbacks gibt es Hinweise auf die Effektivität von Metakognitiver Therapie, einer Therapieform, in der psychopathologische Gedankenmuster durchbrochen werden (Normann und Morina, 2018). Des Weiteren scheint Akzeptanz- und Commitmenttherapie bei therapieresistenter Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie die Symptome zu lindern (Gloster et al., 2015). Auch Achtsamkeits-Techniken, mithilfe derer die Aufmerksamkeit und Wahrnehmung auf aktuelle Empfindungen und Erfahrungen gelenkt wird, ohne diese zu bewerten, scheinen in der Behandlung von Angststörungen effektiv zu sein (Rodrigues et al., 2017). Ähnliches gilt für die repetitive transkranielle Magnetstimulation, die inhibitorisch auf den präfrontalen Kortex und damit auf die bei Panikstörung

angenommene Dysregulation der kortiko-limbischen Kontrolle wirkt (Zwanzger et al., 2009). Auch könnte die kooperative Versorgung von Angststörungen eine sinnvolle Ergänzung zur Standardtherapie sein (Archer et al., 2012). Kooperative Versorgung kann bestehen aus multiprofessionellen Teams, KVT-basierter Psychotherapie und/oder Pharmakotherapie, Edukationsprogrammen, Atemtraining, Exposition zu internen und externen Stimuli der Angstreaktionen, Übungen und Hausaufgaben (Roy-Byrne et al., 2010). Die Konfrontation mit der Angst hat eine Reduktion derselben zum Ziel, in dem Sinne, dass vormals Angst auslösende Stimuli nach entsprechenden, professionell überwachten Übungen kognitiv neu bewertet werden (Ströhle et al., 2018). Während Übungen zur Angstkonfrontation bei Panikstörung sich auf die internen Stimuli der Angst beziehen und zum Beispiel kontrollierte Hyperventilation beinhalten, adressieren diese bei Agoraphobie externe Stimuli und können zum Beispiel das Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel ohne Begleitung beinhalten (Ströhle et al., 2018).

### 1.3 Immunstatus und -regulation bei Panikstörung

#### 1.3.1 Die Panikstörung und die HPA-Achse

Die Erfahrung von Stress löst eine neuroendokrine Stressreaktion des Körpers aus, im Zuge derer Glukokortikoide über die HPA-Achse ausgeschüttet werden (Eskandari und Sternberg, 2002; Spencer und Deak, 2017). Die Akteure der HPA-Achse sind der Hypothalamus, welcher das CRH freisetzt, die anteriore Hypophyse, welche das Adrenocortikotrope Hormon freisetzt und die Nebennieren, die Kortisol freisetzen (Won und Kim, 2020). Kortisol bindet an Glukokortikoidrezeptoren und wirkt auf diese Weise anti-inflammatorisch (Won und Kim, 2020). Es bestehen Assoziationen zwischen der Erfahrung von Stress, einer erhöhten Zytokinkonzentration, einer Dysregulation der HPA-Achse und dem Auftreten von ängstlichem Verhalten (Quagliato und Nardi, 2018; Won und Kim, 2020). Beim Vorliegen einer Panikstörung scheint der Regelkreislauf der HPA-Achse und damit einhergehend die Immunantwort verändert zu sein (Faravelli et al., 2012).

Werden sie akutem Stress ausgesetzt, so reagieren Patienten\*innen mit Panikstörung zwar mit einer im Plasma und im Speichel messbaren vermehrten Kortisolausschüttung ( $p$  jeweils  $< 0,001$ ), allerdings fällt diese Reaktion im Vergleich zu gesunden Probanden\*innen geringer aus, was auf eine abgeschwächte Funktion der HPA-Achse bei Panikstörung hindeutet (Petrowski et al., 2013; Petrowski et al., 2018).

Unter chronischem Stress besteht eine Dauerstimulation der HPA-Achse, was zu einer Erhöhung der Kortisolkonzentration führt, die wiederum über die Bindung an mineralkortikoide Rezeptoren pro-inflammatorische Effekte hat (Won und Kim, 2020). Dies kann mit einer Panikstörung oder Agoraphobie assoziiert sein (Won und Kim, 2020). Des Weiteren beeinflusst chronischer Stress die Balance des autonomen Nervensystems und führt zu einer Verstärkung der sympathischen und einer Verminderung der parasympathischen Aktivität, was wiederum mit einer Erhöhung von pro-inflammatorischen Zytokinen verbunden sein kann (Won und Kim, 2020). Normalerweise wird die sympathische Reaktion schnell durch die parasympathische Ausschüttung von Acetylcholin abgeschwächt, welches anti-inflammatorisch wirkt (Won und Kim, 2020). Dagegen führen erhöhte Konzentrationen an Entzündungsmediatoren auch zu einer Reduktion und zudem abgeschwächten

Funktion der Glukokortikoidrezeptoren, was wiederum zu einer erhöhten Zytokinkonzentration führen kann (Won und Kim, 2020).

### **1.3.2 Die Panikstörung und die Inflammation**

Zytokine sind Teil der körpereigenen Entzündungsreaktion und wirken sich auf die Neurogenese, die HPA-Achse, den Serotonin-Stoffwechsel und die Neurotransmission aus (Quagliato und Nardi, 2018; Won und Kim 2020). Eine Dominanz an pro-inflammatorischen Zytokinen, wie sie bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie vorliegen kann, kann neurotoxisch wirken (Won und Kim, 2020). Entsprechende strukturelle Veränderungen des präfrontalen Kortex und limbischen Systems können durch bildgebende Studien dargestellt werden (Won und Kim, 2020).

Darüber hinaus wirken Zytokine wie das IL-1 $\beta$  auf die Neurotransmission, indem sie die präsynaptische Wiederaufnahme von Monoaminen wie dem Serotonin, Dopamin oder Noradrenalin steigern und damit deren Verfügbarkeit vermindern (Miller et al., 2013). IL-1 $\beta$  ist zudem bei Patienten\*innen in der medikamentös unbehandelten frühen Phase der Panikstörung erhöht ( $p < 0,001$ ), was letztlich über eine Modulation der Monoamin- und Neurotransmitterkonzentrationen zu Veränderungen in mit Angststörungen verbundenen neuronalen Strukturen wie der Amygdala führen könnte (Quagliato und Nardi, 2022b). Nach der Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern reduziert sich unter anderem das pro-inflammatorische IL-1 $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) bei Patienten\*innen mit generalisierter Angststörung (Hou et al., 2019). Zudem scheint eine Assoziation zwischen der gemessenen Reduktion der Angst durch die Therapie und der Reduktion der peripheren Zytokinkonzentration zu bestehen ( $p < 0,05$ ) (Hou et al., 2019). Serotonin-Wiederaufnahmehemmer werden erfolgreich in der Therapie der Panikstörung eingesetzt (Bandelow et al., 2021).

### 1.3.3 Unterschiedliche Zytokine – unterschiedliche Ergebnisse

Die Panikstörung kann folglich mit Veränderungen im Immunsystem verbunden sein, wobei es Übersichtsarbeiten zufolge unterschiedliche Studienergebnisse in Bezug auf die verschiedenen Zytokine gibt (Quagliato und Nardi, 2018; Won und Kim, 2020). Im Allgemeinen jedoch scheinen die Studienergebnisse eine Assoziation zwischen den Angststörungen und dem Vorliegen einer Entzündungsreaktion nahezu legen (Won und Kim, 2020).

Die erhöhte Serumkonzentration für die pro-inflammatorischen IL-1 $\alpha$  und -1 $\beta$  sowie IL-6 beim Vorliegen einer Panikstörung scheint gut belegt zu sein (Belem da Silva et al., 2017: für IL-6 bei gegenwärtiger vs. remittierter Panikstörung: 0,83 vs 0,60 pg/ml [95% Konfidenzintervall für log-transformierte Mittelwertdifferenz, - 0,41 bis - 0,57],  $p = 0,008$ ; Brambilla et al., 1994: IL-1 $\beta$  bei Panikstörung im Vergleich zu Gesunden:  $38,1 \pm 12,4$  vs.  $13,1 \pm 9,1$  pg/ml;  $t(18) = 5,1$ ,  $p = 0,0007$ ; Hoge et al., 2009: IL-1 $\alpha$  und -1 $\beta$  sowie IL-6 im Vergleich zu Gesunden:  $p$  jeweils  $< 0,0025$ ; Kim et al., 2019: IL-6 Grundniveau bei Panikstörung im Vergleich zu Gesunden erhöht  $p = 0,022$ ; Quagliato und Nardi, 2022a: für IL-1 $\beta$ :  $p < 0,001$ , 95% CI = [0,16; 0,6]; Zou et al., 2020: IL-6 erhöht bei Panikstörung verglichen mit Gesunden  $p < 0,001$ ; Übersichtsarbeiten von Quagliato und Nardi, 2018 und Won und Kim, 2020). IL-6 korreliert signifikant mit der Schwere einer Panikstörung ( $r = 0,372$ ,  $p = 0,036$ ) (Petrowski et al., 2018). Es gibt Hinweise auf eine Assoziation der Panikstörung und auch der Agoraphobie zu einem chronischen, niedrig-gradigen, systemischen Entzündungsgeschehen mit erhöhten Werten von Inflammationsmarkern (Hoge et al., 2009; Rohleder, 2014; Wagner et al., 2015). Allerdings zeigte sich der Unterschied zu Gesunden bei einem follow-up Termin im Hinblick auf die IL-1 $\beta$  Konzentration als nicht signifikant (Wagner et al., 2015). Das C-Reaktive Protein und der TNF- $\alpha$  scheinen bei Agoraphobie über die Zeit beständig erhöht zu sein (Won und Kim, 2020).

Betrachtet man die Komorbiditäten der Panikstörung, so scheint eine erhöhte basale Konzentration an TNF- $\alpha$  das Suizidrisiko bei Major Depression voraussagen zu können ( $p = 0,002$ ) (Choi et al., 2021). Auch die Major Depression ist mit einem Überschuss an pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1 und einer generalisierten Entzündung verbunden (Schiepers et al., 2005; Simon et al., 2008). Depression und Angst in Folge von traumatischen Kopfverletzungen scheinen mit einer Dysfunktion der HPA-Achse und der pro-inflammatorischen Immunreaktion verbunden zu sein

(Tapp et al., 2019). Des Weiteren scheint neben der Depression auch die komorbide posttraumatische Belastungsstörung mit einer fehlregulierten Kortisolausschüttung verbunden zu sein (Rohleder et al., 2010).

Im Hinblick auf die anti-inflammatorischen Zytokine wird eine in Reaktion auf die erhöhten Werte an pro-inflammatorischen Zytokinen ebenfalls kompensatorisch erhöhte Konzentration angenommen (Petrowski et al., 2018). Das anti-inflammatorische IL-10 ist beim Vorliegen einer Panikstörung sowohl in Ruhe ( $p$ 's  $\leq 0,001$ ) als auch nach dem Aussetzen gegenüber Stress und in Abhängigkeit der Schwere der Störung erhöht (Petrowski et al., 2018). Allerdings ließen sich hier keine erhöhten Werte von TNF- $\alpha$  finden (Petrowski et al., 2018).

Auch in Übersichtsarbeiten finden sich Studienergebnisse, die keine signifikanten Unterschiede im Zytokinhaushalt im Vergleich zu Gesunden zeigen (Übersichtsarbeiten von Liu et al., 2021; Quagliato und Nardi, 2018 und Won und Kim, 2020). Gründe für die Heterogenität der Ergebnisse könnten die untersuchten Parameter sein, beispielsweise die Messung von im peripheren Blut zirkulierenden Zytokinen oder die der aktiven Produktion von diesen (Quagliato und Nardi, 2018; Steptoe et al., 2007). Metaanalytisch zeigt sich eine durch die Erfahrung von akutem psychosozialen Stress signifikant erhöhte Konzentration an zirkulierendem IL-1 $\beta$  ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ) und IL-6 ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,001$ ), wohingegen in Bezug auf die Produktion kein solch einheitlicher Nachweis gelang (Steptoe et al., 2007).

Darüber hinaus scheint auch der Zeitpunkt der Messung eine Rolle zu spielen, da es beispielsweise Hinweise auf eine zirkadiane Rhythmik der Zytokinsekretion bei IL-6 gibt, welches scheinbar vor allem in der Nacht ausgeschüttet wird (Vgontzas et al., 2005). Weitere Einflussgrößen, die die Vielfalt an unterschiedlichen Ergebnissen erklären könnten, sind die Heterogenität der untersuchten Probanden\*innen oder die unterschiedlichen Untersuchungsdesigns (Steptoe et al., 2007). Die zur Panikstörung oft komorbid vorliegende Depression wurde zum Beispiel mit geringeren Konzentrationen an C-reaktivem Protein, einem Inflammationsmarker, verbunden (kombinierte Depression  $\beta = -0,20$  (-0,39, -0,02) und unspezifische Depression  $\beta = -0,12$  (-0,24, -0,01)), was an einer Konfundierung mit der Variable Body-Mass-Index (BMI) liegen könnte, die je nach Probanden\*innen unterschiedlich ausfällt und eine stark positive Assoziation zum C-reaktiven Protein hat (Glaus et al., 2014).

#### **1.3.4 Die Zytokinkonzentration und die Symptomschwere**

Chemokine und deren Rezeptoren könnten bei Patienten\*innen mit Panikstörung und komorbiden Persönlichkeitsstörungen als inflammatorische Marker für die Krankheitsschwere angesehen werden (Ogłodek et al., 2016). In diesem Zusammenhang ist beispielsweise der TDAG8 Immunezellrezeptor von Interesse, da sich hier die Verknüpfung von Immunsystem, genauer IL-1 $\beta$ , einerseits und Symptomschwere andererseits beispielhaft darstellen lässt: der Rezeptor TDAG8 kann durch Protonen, die im Rahmen einer Entzündung zu einem sauren pH-Wert führen können, aktiviert werden, was zu einer anti-inflammatorischen Reaktion führt (Perren et al., 2023). Die Expression der Rezeptor mRNA ist bei Panikstörung signifikant erhöht ( $p = 0,008$ ) und mit der Symptomschwere assoziiert ( $p = 0,003$ ) (Strawn et al., 2018). Ein Mangel an TDAG8 ist dagegen assoziiert mit reduzierten Werten von IL-1 $\beta$  (Vollmer et al., 2016). Die Aktivierung des TDAG8 greift nicht nur in die Regulation der Zytokinproduktion von T-Zellen und Makrophagen ein, sondern auch in die der kardiovaskulären Reaktion und des Angstempfindens (Onozawa et al., 2012; Vollmer et al., 2016). Nach Inhalation von CO<sub>2</sub>, einem klinischen Panikogen, welches in das Gleichgewicht des Säure-Base-Haushalts eingreift und TDAG8 auf den zu den Gewebemakrophagen gehörenden Mikrogliazellen im Subfornikalorgan aktiviert, zeigen sich entsprechende Verhaltensänderungen (Vollmer et al., 2016). IL-1 $\beta$  wirkt hierbei als entscheidender Effektor, denn die ängstliche Reaktion durch die Hyperkapnie ist signifikant abgeschwächt, wenn IL-1 $\beta$  antagonisiert wurde ( $p < 0,05$ ) (Vollmer et al., 2016). Insofern konnte hier Angstsymptomatik, wie sie auch bei einer Panikstörung vorliegen kann, mit dem Zytokin IL-1 $\beta$  assoziiert werden (Vollmer et al., 2016).

#### **1.3.5 Die Zytokine und der Parasympathikus - Der inflammatorische Reflex**

Das autonome beziehungsweise vegetative Nervensystem gliedert sich in das sympathische und das parasympathische Nervensystem, die synergistisch und/oder entgegengesetzt auf physiologische Prozesse wie Verdauung, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und immunologische Reaktionen einwirken (Tracey, 2002; Ulrich-Lai und Herman, 2009; VanPatten und Al-Abed, 2017). Die Stimulation des parasympathischen Vagusnervs verlangsamt die Herzfrequenz und inhibiert die Synthese pro-inflammatorischer Botenstoffe des Immunsystems, wohingegen eine

verminderte Aktivität des Parasympathikus mit einer Überproduktion dieser Zytokine verbunden ist (Sloan et al., 2007; Tracey, 2002). Die Möglichkeit der Vagusnervstimulation wurde auf vielfältige Weise untersucht, beispielsweise anhand von medikamentöser agonistischer Aktivierung von  $\alpha$ -7-nikotinergen Rezeptoren im Tiermodell, mit dem Hintergrund, dass eine entsprechende Stimulation zur Abschwächung der Inflammation bei rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen oder Sepsis führen kann (Won und Kim, 2020). Der Vagusnerv ist mit der Amygdala oder auch dem insulären Kortex verbunden und kann daher auch über Stimulation seiner afferenten Fasern zu einer Reduktion von Angstsymptomatik führen, wobei die Art der Stimulation Gegenstand der aktuellen Forschung und ein vielversprechender Ansatz zur Therapie der Panikstörung ist (Won und Kim, 2020).

Neurophysiologisch liegt diesen Ansätzen der sogenannte inflammatorische Reflex zugrunde, ein Regelkreislauf zwischen den Akteuren des Immunsystems und des autonomen Nervensystems (Oke und Tracey, 2008; Pavlov et al., 2018). Hierbei bildet der cholinerge anti-inflammatorische Weg die Efferenz und beschreibt die hemmende Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin auf die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie dem IL-1 $\beta$  (Borovikova et al., 2000; Oke und Tracey, 2008; Pavlov et al., 2018). Die Ausschüttung von Acetylcholin wird durch das parasympathische Nervensystem und den Vagusnerv moduliert (Borovikova et al., 2000, Pavlov et al., 2018). Zielorgane sind hierbei die Milz, die Leber und der gastrointestinale Trakt, in denen zytokinproduzierende Zellen wie Makrophagen über  $\alpha$ 7-nikotinerge Rezeptoren auf das Acetylcholin mit einer Inhibition des pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B reagieren (Lu et al., 2014; Oke und Tracey, 2008; Wang et al., 2003). Somit stellt der NF- $\kappa$ B ein Bindeglied zwischen der peripheren und der zentralen Inflammation dar (Won und Kim, 2020). Afferente Fasern des Nervus vagus werden ihrerseits durch Zytokine aktiviert und stimulieren die Ausschüttung von Glukokortikoiden wie dem Kortisol durch die HPA-Achse, die anti-inflammatorisch wirken (Borovikova et al., 2000; Oke und Tracey, 2008; Padgett und Glaser, 2003; Pavlov et al., 2018). Neben Hormonen wie den Kortikoiden oder Katecholaminen wie dem Adrenalin spielen auch Prostaglandine eine Rolle in der Aufrechterhaltung einer angepassten Immunantwort (Oke und Tracey, 2009; Padgett und Glaser, 2003). Andere Theorien zur Kommunikation zwischen der systemischen und der neuronalen Inflammation nehmen neben der vagalen Afferenz auch weitere Afferenzen an, die letztlich über zirkumventrikuläre Organe, in denen statt einer Blut-

Hirn-Schranke durchlässige Kapillarbetten existieren, zu einer zerebralen Ausbreitung beispielsweise von IL-1 führen (Won und Kim, 2020). Endotheliale Zellen der Blut-Hirn-Schranke können jedoch auch über Transporter zu einer Aufnahme von peripheren Zytokinen nach zentral führen oder zu einer Sekretion von Zytokinen (Won und Kim, 2020). Systemische Inflammation führt über eine Aktivierung von Mikrogliazellen, die IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und IL-6 ausschütten können, zu einer neuronalen Inflammation (Won und Kim, 2020).

Durch die vegetative Balance wird gewährleistet, dass die Immunantwort angemessen bleibt und es nicht, wie es bei rheumatoider Arthritis, Atherosklerose oder Diabetes Typ 2 sein kann, zu einer überschießenden inflammatorischen Reaktion kommt (Oke und Tracey, 2009; Pavlov et al., 2018). Des Weiteren ist eine reduzierte vagale Funktion mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden und dies unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Thayer und Lane, 2007). Zytokine wie IL-1 sind in die inflammatorischen Prozesse, die bei der Entwicklung einer Herzerkrankung ablaufen, involviert und spielen auch in den physiologischen kardialen Prozessen eine Rolle (Bartekova et al., 2018). Das Vorliegen einer Panikstörung ist ebenso mit einem unbalancierten Überschuss an pro-inflammatorischen Botenstoffen verbunden, die eine chronische Entzündungsreaktion des Körpers begünstigen können, sowie mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Suizidalität (Caldirola et al., 2016; Friedman, 2007; Hoge et al., 2009; Moitra et al., 2021). Den unterschiedlichen Angststörungen als dieser Störung übergeordnete und zugleich größte Gruppe innerhalb der psychischen Störungen in der europäischen Bevölkerung gemeinsam ist eine multifaktorielle Genese mit Verschiebung der Aufmerksamkeit des Individuums hin zu gefahrbezogenen Stimuli, was zu einem dauerhaft erhöhtem Stressniveau mit verminderter parasympathischer Aktivität führt (Chalmers et al., 2014; Gottschalk und Domschke, 2017; Wittchen et al., 2011;). Zudem scheint hier die autonome Dysregulation mit Überwiegen des sympathischen Einflusses auch in der Reaktion auf nicht-gefährliche Stimuli zu unverhältnismäßig erhöhten Stressreaktionen und einer dauerhaft reduzierten HRV zu führen (Chalmers et al., 2014; Petrowski et al., 2010). Eine hohe HRV ist mit erhöhter parasympathischer und eine niedrige HRV mit einer vermehrten sympathischen Aktivität verbunden (Won und Kim, 2020).

## 1.4 Ableitung der Fragestellung

### 1.4.1 Zytokinkonzentration

Bei Patienten\*innen mit Panikstörung wird ein generalisierter Entzündungszustand mit Überwiegen der pro-inflammatorischen Zytokine im Vergleich zu gesunden Probanden\*innen angenommen (Hoge et al., 2009: verglichen mit Gesunden war die Konzentration unter anderem an IL-1 $\beta$  im Mittel erhöht ( $p < 0,0025$ ); Rohleder, 2014; Wagner et al., 2015). Im Allgemeinen scheint Panikstörung mit einer erhöhten Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen assoziiert zu sein (Belem da Silva et al., 2017: für IL-6 bei gegenwärtiger vs. remittierter Panikstörung: 0,83 vs 0,60 pg/ml [95% Konfidenzintervall für log-transformierte Mittelwertdifferenz, - 0,41 bis - 0,57],  $p = 0,008$ ; Brambilla et al., 1994: IL-1 $\beta$  bei Panikstörung im Vergleich zu Gesunden:  $38,1 \pm 12,4$  vs.  $13,1 \pm 9,1$  pg/ml;  $t(18) = 5,1$ ,  $p = 0,0007$ ; Hoge et al., 2009:  $p$  jeweils  $< 0,0025$ ; Kim et al., 2019: IL-6 Grundniveau bei Panikstörung im Vergleich zu Gesunden erhöht  $p = 0,022$ ; Quagliato und Nardi, 2022a: für IL-1 $\beta$ :  $p < 0,001$ , 95% CI = [0,16; 0,6]; Zou et al., 2020: IL-6 erhöht bei Panikstörung verglichen mit Gesunden  $p < 0,001$ ). Darauf weisen auch Übersichtsarbeiten hin (Quagliato und Nardi, 2018; Won und Kim, 2020). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Verbindung zwischen der Symptomschwere und der Zytokinkonzentration (Ogłodek et al., 2016; Strawn et al., 2018; Vollmer et al., 2016). IL-6 korreliert signifikant mit der Schwere einer Panikstörung ( $p = 0,036$ ) (Petrowski et al., 2018).

Es fallen auch Unterschiede je nach betrachtetem Zytokin auf: so zeigte sich beispielsweise das anti-inflammatorische IL-10 beim Vorliegen einer Panikstörung erhöht ( $p$ 's  $\leq 0,001$ ), für TNF- $\alpha$  ließen sich aber keine erhöhten Werte finden (Petrowski et al., 2018). Einige Studienergebnisse weisen dagegen auf keine erhöhte Zytokinkonzentration bei Patienten\*innen mit Panikstörung hin (Übersichtsarbeiten von Liu et al., 2021; Quagliato und Nardi, 2018; Won und Kim, 2020).

Insgesamt mag die heterogene Datenlage an den methodischen Unterschieden der einzelnen Studien liegen: beispielsweise fehlt teilweise eine Differenzierung der Messung der peripher zirkulierenden Zytokine von der Messung der Zytokinproduktion. So zeigte eine metaanalytische Betrachtung, dass sich die Konzentration an peripherem IL-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) durch akuten Stress erhöhen ließ (Steptoe et al., 2007). Daher wurde die Messgröße in der vorliegenden Arbeit klar als peripher venös gemessene Konzentration des IL-1 $\beta$  in pg/ml definiert. Auf diese Weise soll eine

messbare Größe betrachtet werden. Zudem richtet sich der Fokus auf das IL-1 $\beta$ , ein etablierter Marker der pro-inflammatorischen Zytokine mit vielfach signifikanten Ergebnissen wie in Kapitel 1.3 beschrieben.

Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang der erhöhten Zytokinkonzentration bei Panikstörung mit einer abgeschwächten Reaktionsfähigkeit der HPA-Achse (Petrowski et al., 2013; Petrowski et al., 2018). Dies entspricht einer Beeinträchtigung des inflammatorischen Reflexes bei dieser Patientengruppe (Oke und Tracey, 2008; Pavlov et al., 2018). Normalerweise werden die Afferenzen des Vagusnervs durch Zytokine aktiviert und stimulieren die Ausschüttung von anti-inflammatorischem Kortisol durch die HPA-Achse (Borovikova et al., 2000; Oke und Tracey, 2008; Padgett und Glaser, 2003; Pavlov et al., 2018; Tracey, 2002). Insbesondere der efferente cholinerge anti-inflammatorische Weg wirkt bei Gesunden über eine Inhibition auf die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie dem IL-1 $\beta$  ein (Borovikova et al., 2000; Oke und Tracey, 2008; Pavlov et al., 2018). Zwischen pro-inflammatorischen Entzündungswerten wie dem IL-6 und der frequenz- und zeitbasiert gemessenen parasympathischen HRV scheint eine negative Assoziation zu bestehen (Williams et al., 2019). Dieser, durch den parasympathischen Vagusnerv vermittelte, Effekt scheint jedoch für IL-1 in einer Meta-Analyse nicht nachweisbar zu sein (Williams et al., 2019). Im Hinblick auf die Panikstörung könnte in der Beeinträchtigung dieses Kreislaufs eine Erklärung für die erhöhte Zytokinkonzentration einerseits und die reduzierte parasympathische Aktivität, ausgedrückt durch eine verringerte HRV, andererseits liegen.

Eine differenzierte Betrachtung der Beeinflussung der Zytokinkonzentration durch eine Modulation des parasympathischen Nervensystems bei Patienten\*innen mit Panikstörung steht noch aus. Hier ist die Entwicklung des IL-1 $\beta$  als pro-inflammatorischer, etablierter Marker von Interesse. Die Aktivität des parasympathischen Nervensystems kann, wie in Kapitel 1.2.8 beschrieben, durch die HRV abgebildet werden. Daher ist deren Beeinflussung durch eine entsprechende Intervention, wie einem nicht-invasiven und methodisch gut untersuchten, Biofeedbacktraining an dieser Stelle von Interesse (siehe Kapitel 1.2.8).

### 1.4.2 HRV-Parameter

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie ist mit einer reduzierten HRV und der Aktivierung des Sympathikus sowie Inhibition des Parasympathikus verbunden (Friedman, 2007; Herhaus et al., 2023a; Petrowski et al., 2010: signifikant reduzierte RMSSD bei Patienten\*innen mit Panikstörung unter akutem psychosozialem Stress ( $p < 0,05$ )). Die Symptome einer Panikstörung können mit der HRV assoziiert sein (Friedman, 2007; Goessl et al., 2017; Wheat und Larkin, 2010). Sowohl die Reduktion zeit- als auch hochfrequenzbasierter Werte der HRV ist signifikant mit dem Vorliegen einer Angststörung assoziiert (Meta-Analyse von Chalmers et al., 2014: Hochfrequenz-Werte: *Hedges' g* = - 0,29 (- 0,41 bis - 0,17); *SE* = 0,06;  $p < 0,001$ , kleine Effektgröße; zeitbasierte Werte: *Hedges' g* = - 0,45 (- 0,57 bis - 0,33); *SE* = 0,06;  $p < 0,001$ ). Die RMSSD stellt dabei die parasympathische Aktivität dar (Chalmers et al., 2014).

Jedoch zeigen diese Ergebnisse die limitierte Spezifität der HRV, da diese unabhängig von der Art der Angststörung reduziert sein kann (Chalmers et al., 2014). Auch bezüglich der Komorbiditäten wurde für Angststörung in Kombination mit Depression kein Unterschied im Vergleich zu Angststörung allein in Bezug auf die Ausprägung der Reduktion der HRV berichtet, jedoch betonen die Autoren eine stärkere Ausprägung der Reduktion im Vergleich zu einer alleinigen Depression in einzelnen Studien (Chalmers et al., 2014). Neben den Angststörungen scheinen auch kardiovaskuläre Erkrankungen, Alzheimer Demenz, Depression, Diabetes und die Fibromyalgie mit einer reduzierten HRV verbunden zu sein (Bandelow et al., 2017).

Zudem zeigten in der Meta-Analyse die Niedrigfrequenzwerte der HRV keine signifikante Reduktion (Chalmers et al., 2014). Ergebnisse aus dem eigenen Institut zeigen dagegen eine breitere Reduktion der HRV-Parameter: Patienten\*innen mit Panikstörung zeigen eine niedrigere HRV (HRV-Parameter RMSSD ( $t(101) = - 2,34$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $d = 0,49$ ), SDNN ( $t(101) = - 2,01$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $d = 0,42$ ), HF ( $t(82,483) = - 3,19$ ,  $p \leq 0,01$ ,  $d = 0,61$ ), und LF ( $t(101) = - 2,24$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $d = 0,47$ ) und damit eine eingeschränkte Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems (Herhaus et al., 2023a).

In einer weiteren Meta-Analyse, die Patienten\*innen mit Panikstörung mit gesunden Probanden\*innen im Hinblick auf Unterschiede in HRV-Parametern untersuchte fanden sich in Bezug auf die LF und HF keine signifikanten Assoziationen zur

Diagnose (Zhang et al., 2020). SDNN war bei Patienten\*innen mit Panikstörung signifikant schwächer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (Zhang et al., 2020).

In Anbetracht der heterogenen Ergebnisse scheint es sinnvoll, die HRV durch mehrere Parameter abzubilden, die sowohl zeit- als auch frequenzbasiert gemessen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde zudem die LF/HF Ratio nicht als Indikator der kardialen sympathovagalen Balance genutzt, da es uneinheitliche Aussagen bezüglich der Eignung gibt (Billman, 2013; Chalmers et al., 2014; Zhang et al., 2020). Insbesondere LF sei nur schwach mit der sympathischen Aktivität verbunden und darüber hinaus sei die sympathische und parasympathische Interaktion unter anderem durch die Respiration konfundiert, was die Interpretation der LF/HF Ratio und deren Eignung als Indikator beeinträchtigt (Billman, 2013; Chalmers et al., 2014).

Die Messung der HRV als Indikator des autonomen Nervensystems hat den Vorteil nicht-invasiv und ohne großen Aufwand durchführbar und ein sensitiver Biomarker der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zu sein (Bandelow et al., 2017; Chalmers et al., 2014). Allerdings muss beachtet werden, dass es zahlreiche Einflussgrößen auf die HRV gibt: so ist ein Sinusrhythmus für die Interpretation der HRV-Werte entscheidend, sowie die standardisierte Erhebung der Daten in Bezug auf die körperliche Aktivität der Probanden\*innen, die Atemfrequenz und das Setting (Bandelow et al., 2017; Li et al., 2019). Es erscheint daher für die Interpretation der Ergebnisse von besonderer Wichtigkeit diese potenziell konfundierenden Variablen im Hinblick auf das Design der Untersuchungen zu berücksichtigen. Daher werden möglicherweise konfundierende Variablen in der vorliegenden Arbeit durch eine standardisierte Datenerhebung und klare Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf die Probanden\*innen kontrolliert.

### **1.4.3 HRV-Biofeedbacktraining**

Für respiratorisches Biofeedback konnten bereits signifikante Verbesserungen in der Symptomschwere bei Panikstörung nachgewiesen werden, wobei der Effekt auch nach zwölf Monaten noch stabil war (Meuret et al., 2008). Durch langsames Atmen kann das parasympathische Nervensystem aktiviert und so die über den Vagusnerv modulierte HRV gesteigert werden (Laborde et al., 2022). Allerdings wird die HRV auch durch Atmung außerhalb der Resonanzfrequenz und bei statistischer Kontrolle der

Variable Atmung beeinflusst (Lehrer et al., 2003; Vaschillo et al., 2002). Dies scheint die Bedeutung dieses Einflussfaktors zu schmälern.

Dagegen wurde HRV-Biofeedback lange Zeit nicht als Therapiemöglichkeit für psychische Erkrankungen untersucht, jedoch sind die Effekte eines Biofeedbacktrainings auf die Symptomschwere von somatischen Erkrankungen wie COPD, Diabetes mellitus und Hypertension gut untersucht (Bandelow et al., 2017; Giardino et al., 2004; McCraty et al., 2003; McGrady, 2010). Vagusnervstimulation durch HRV-Biofeedbacktraining kann bei Patienten\*innen mit Hypertension die Konzentration des hochsensitiven pro-inflammatorischen C-reaktiven Proteins beeinflussen (Nolan et al., 2012). Die Assoziation zwischen der Konzentrationsveränderung nach Absolvierung eines achtwöchigen Trainings und den Veränderungen in dem HRV-Parameter HF waren invers (Nolan et al., 2012). Die Konzentration von TNF- $\alpha$  reduzierte sich signifikant nach dreimonatigem Atemtraining bei Patienten\*innen mit Hypertension (Wang et al., 2021). Allerdings gibt es auch hier heterogene Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit: so konnte in einer Meta-Analyse für die Kombination von Biofeedback mit einer Entspannungstechnik eine Reduktion von erhöhten Blutdruckwerten nachgewiesen werden (Nakao et al., 2003).

Mittlerweile gibt Meta-Analysen, die zeigen, dass HRV-Biofeedback sowohl physiologische Funktionen wie Schlaf und Lebensqualität als auch pathologische Symptome wie Angst und Depressivität verbessert (Lehrer et al., 2020). Die bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie verringerte HRV kann durch HRV-Biofeedback auf ein gesundes Maß angehoben und die klinische Symptomatik verbessert werden (Friedman, 2007; Goessl et al., 2017; Wheat und Larkin, 2010). Metaanalytisch konnte eine durch HRV-Biofeedbacktraining verursachte Reduktion von selbstberichtetem Angst- und Stressempfinden gezeigt werden (Prä-Post Effektgröße Hedges'  $g$ : 0.81) (Goessl et al., 2017). Auch gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit eines Angstreduktionstrainings auf die Immunfunktion: durch eine achtwöchige Intervention mit Mindfulness-Meditation wurde bei den Teilnehmenden einer Studie eine verbesserte Immunfunktion erreicht (Davidson et al., 2003). Die Interventionsgruppe wies nach Impfung gegen das Influenzavirus einen höheren Antikörpertiter auf als die Kontrollgruppe ( $t(33) = 2,05, p < 0,05$ ) (Davidson et al., 2003). Im eigenen Institut konnten durch HRV-Biofeedbacktraining verbunden mit einer 0,1 Hz Atmung über vier Wochen die zeit- beziehungsweise frequenzbasierten

HRV-Werte SDNN ( $p \leq 0,05$ ) und LF ( $p \leq 0,001$  und  $p \leq 0,01$ ) signifikant erhöht werden (Herhaus et al., 2022). Ebenso reduzierte sich die Konzentration des pro-inflammatorischen TNF- $\alpha$  signifikant durch eine Intervention über vier Wochen mit HRV-Biofeedback verbunden mit langsamem Atmen bei Panikstörung ( $F_{(1,53)} = 4,396$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $\eta^2 = 0,077$ ) (Herhaus et al., 2023b). Die zeit- beziehungsweise frequenzbasiert gemessenen HRV Parameter SDNN und LF erhöhten sich durch diese Intervention (Herhaus et al., 2023b).

#### 1.4.4 Fragestellung

Aufgrund der Literaturrecherche ist anzunehmen, dass die Beeinflussung der IL-1 $\beta$  Konzentration durch die Stimulation des Vagusnervs im Rahmen eines HRV-Biofeedbacktrainings bei Patienten\*innen mit Panikstörung bisher noch nicht untersucht wurde. Insbesondere folgende Fragen sind noch offen:

- Kann durch ein HRV-Biofeedbacktraining bei Patienten\*innen mit Panikstörung die Konzentration des pro-inflammatorischen IL-1 $\beta$  reduziert werden?
- Kann die HRV bei Patienten\*innen mit Panikstörung durch ein HRV-Biofeedbacktraining normalisiert werden?
- Kann durch ein HRV-Biofeedbacktraining bei Patienten\*innen mit Panikstörung die Symptomschwere reduziert werden?

Aus den oben genannten Zusammenhängen lässt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ableiten:

Kann durch ein HRV-Biofeedbacktraining bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie durch die Modulation des parasympathischen Nervensystems ein Abfall der Serumkonzentration des pro-inflammatorischen IL-1 $\beta$  erreicht werden? Erwartet wird ein messbarer Unterschied zwischen den Zeitpunkten T1 und T10, wobei die IL-1 $\beta$  Konzentration durch das HRV-Biofeedbacktraining zum Zeitpunkt T10 niedriger ausfallen sollte. Die Reduktion der IL-1 $\beta$  Konzentration soll hierbei über eine Erhöhung der HRV und damit Stärkung der parasympathischen Aktivität über Vagusnervstimulation durch das HRV-Biofeedbacktraining erreicht werden. Die Symptomschwere sollte sich durch diese Intervention gleichfalls reduzieren.

## 2 Methode

### 2.1 Untersuchungsdesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein Ein-Gruppen-Prä-Post-Design. Die Teilnehmer\*innen ( $n = 31$ ) waren Patienten\*innen mit diagnostizierter Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, die die in Kapitel 2.6.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Die Sitzungen fanden in den Räumlichkeiten des Instituts für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Mainz auf dem Gelände der Johannes Gutenberg-Universität Mainz statt. Es wurde ein Untersuchungsraum genutzt, in dem sowohl die Blutentnahme, das Ausfüllen der Fragebögen als auch die Trainingseinheiten stattfinden konnten. Der Raum blieb für die gesamte Dauer der Untersuchungen bis auf SARS-CoV-2-Pandemie - bedingte Änderungen gleich ausgestattet, die Probanden\*innen saßen stets am gleichen Computerbildschirm während der Intervention, die Blutabnahme wurde immer am/an dem/der sitzenden Probanden\*in auf einem anderen Stuhl durchgeführt. Pandemiebedingte Änderungen in der Raumausstattung betrafen die Installation einer Plexiglas-Schutzscheibe, die während der Blutentnahme genutzt wurde. Die Raumtemperatur lag wohltemperiert zwischen 22-24°C. Die Fenster waren abgedunkelt, um unbeeinflusst von äußeren Umwelteindrücken die Interventionen durchführen zu können. Zudem wurde sichergestellt, dass keine Personen den Raum während der Sitzungen betraten, damit der Untersuchungsablauf stets ungestört stattfinden konnte. Abweichungen von diesen Rahmenbedingungen beispielsweise in Form von klingelnden Mobiltelefonen des/der Probanden\*in während der Sitzung oder Unterbrechungen für Toilettengänge mussten in einem Protokoll festgehalten werden, sodass ein nachvollziehbarer Ablauf der Sitzungen auch im Hinblick auf die Auswertung der Daten sichergestellt werden konnte.

## **2.2 Rekrutierung der Proband\*innen**

Zur Rekrutierung von Probanden\*innen wurden Poster und Flyer in öffentlichen Verkehrsmitteln, an Plätzen des öffentlichen Lebens und auf dem Gelände der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz angebracht und ausgelegt.

## **2.3 Voraussetzungen**

### **2.3.1 Ethikvotum**

Eine Genehmigung durch die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz liegt vor (Nummer 2019-14149).

### **2.3.2 Probanden\*innenaufklärung**

Die Teilnehmer\*innen wurden vor Beginn der Untersuchungen ausführlich sowohl über deren Bedeutung und Ziele als auch den Ablauf und zeitlichen Umfang der Trainingseinheiten aufgeklärt. Nachdem die Probanden\*innen ein entsprechendes Informationsschreiben durchgelesen hatten, wurden sie gebeten eine Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme zu unterschreiben.

### **2.3.3 Datenschutz**

Alle Informationen und persönliche Daten wie beispielsweise der Krankheitsbeginn und -verlauf, die in Anspruch genommenen therapeutischen Interventionen, weitere vorliegende Erkrankungen und die Blutwerte der Teilnehmer\*innen wurden und werden vertraulich behandelt und vor der wissenschaftlichen Analyse pseudonymisiert. Dadurch ist keine Zuordnung der Ergebnisse zu einer Einzelperson durch Dritte möglich. Über den Datenschutz wurden die Probanden\*innen vor dem Beginn der Teilnahme ausführlich aufgeklärt.

## 2.4 Ablauf

Die Interessenten\*innen konnten sich unter den auf den Aushängen und Flyern angegebenen Kontaktdaten melden, woraufhin ein Termin für ein telefonisches Vorgespräch ausgemacht wurde. Im Rahmen des Gesprächs wurden Ziele und Ablauf der Intervention dargelegt und die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.6.1) geprüft. War ein Einschluss möglich, wurde die Bereitschaft zur Blutabnahme abgefragt sowie die zeitliche Abfolge der Biofeedbacktrainingseinheiten erklärt. Bei erfolgreichem Telefonscreening und gewünschter Teilnahme wurde ein Termin vereinbart für die Durchführung des Strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV (SKID-I) durch geschultes Personal unter Supervision von erfahrenen Therapeuten (Wittchen et al., 1997). Durch das SKID-I können durch ein Interview teilstandardisiert psychische Störungen diagnostiziert werden (Wittchen et al., 1997). Es beinhaltet einen Screening-Fragebogen und einen Leitfaden für das Interview und wird für Diagnoseklassen des ICD-10 und DSM-IV genutzt (Wittchen et al., 1997).

Danach erfolgte die Terminvergabe für die ersten beiden Sitzungen T1 und T2, die an einem Termin stattfanden. Die Sitzungen T3 und T4 fanden eine Woche später ebenso an einem Termin statt. So ergaben sich bei insgesamt zehn Sitzungen, die jeweils paarweise stattfanden, fünf Termine in fünf Wochen. In der Literaturrecherche zeigte sich bereits nach sechs Biofeedbacksitzungen über zwei Wochen eine Abnahme von Angstsymptomen bei Patienten\*innen mit depressiver Störung (Siepmann et al., 2008). Nach zehn wöchentlichen HRV-Biofeedbacksitzungen in Kombination mit mindestens zwei Übungen täglich konnte ein Anstieg der HRV-Parameter für Patienten\*innen mit Depression und solche mit Fibromyalgie beobachtet werden, der sich allerdings im follow-up Termin drei Monate später nicht mehr zeigte (Hassett et al., 2007; Karavidas et al., 2007). Nach acht wöchentlichen Sitzungen eines HRV-Biofeedback Trainings kombiniert mit psychotherapeutischer Therapie und einem zweimal täglich selbstständig durchgeführten Atemtraining von 20 Minuten Dauer konnte eine Zunahme der HRV-Parameter bei Patienten\*innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung beobachtet werden (Tan et al., 2011). Daher wurden in der vorliegenden Arbeit zehn Sitzungen des HRV-Biofeedbacktrainings durchgeführt. Der genaue Ablauf der Sitzungen wird in Kapitel 2.6.5 beschrieben.

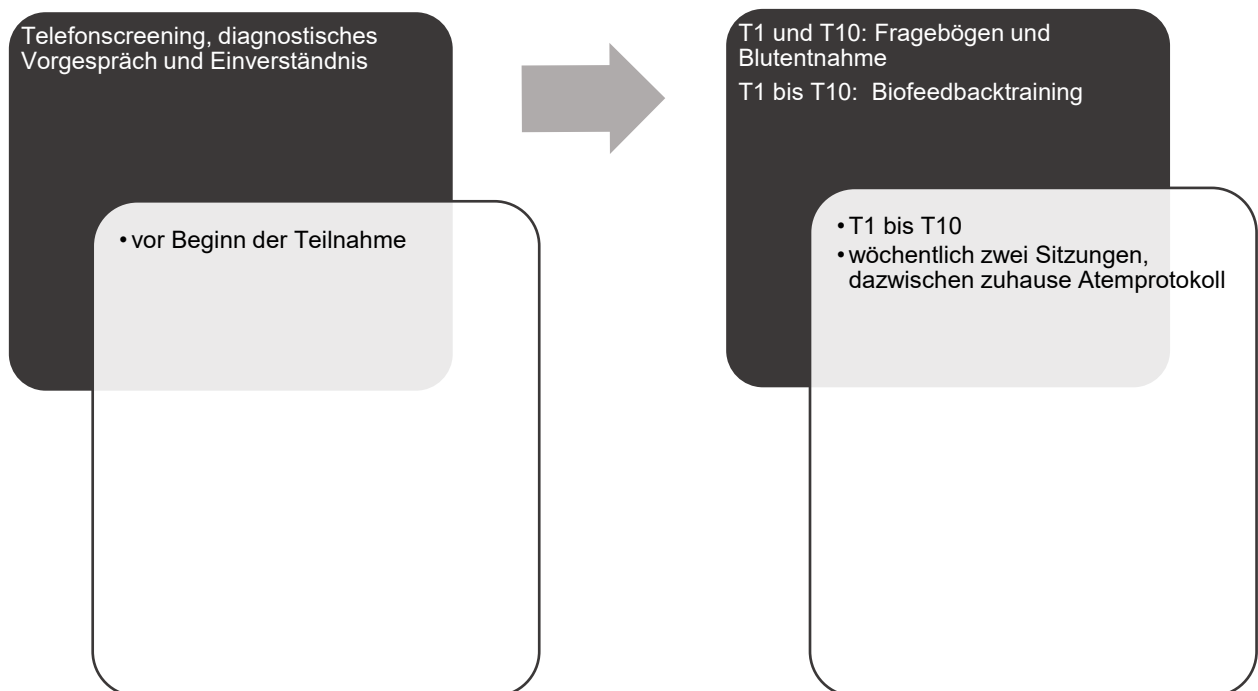
Zwischen den wöchentlichen Terminen T1 bis T10 sollte ein tägliches Atemtraining zu Hause durchgeführt und dieses in einem ausgehändigten Atemprotokoll dokumentiert werden. Das Atemtraining wird in Kapitel 2.6.5 beschrieben.

Während der Sitzungen T1 und T10 erfolgte für alle Probanden\*innen das Ausfüllen von standardisierten Fragebögen zur Symptomschwere der Panikstörung, die in Kapitel 2.5 erläutert werden. Ebenso fand an diesen Terminen jeweils eine Blutentnahme statt zur Messung des IL-1 $\beta$  Wertes.

Abschließend erhielten die Probanden\*innen bei vollständiger Teilnahme an allen Terminen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro.

Zur Veranschaulichung des zeitlichen Ablaufs und der jeweils verwendeten Messinstrumente soll die folgende Abbildung 1 dienen:

Abbildung 1: Ablauf. Eigene Darstellung.



## **2.5 Erhebungsinstrumente/ Fragebögen**

Zu den Zeitpunkten T1 und T10 wurden die Probanden\*innen gebeten, die im Folgenden näher beschriebenen Fragebögen auszufüllen.

### **2.5.1 Angstsensitivitätsindex (ASI) (Hoyer und Margraf, 2003)**

Der ASI ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der eigenen Sensibilität in Bezug auf Angstsymptome (Hoyer und Margraf, 2003). Er umfasst 16 items, die die antizipatorische Furcht vor Angstsymptomen abfragen, insbesondere im Hinblick auf die mit der Angst beziehungsweise deren Symptomen assoziierten negativen körperlichen, psychischen oder sozialen Konsequenzen (Hoyer und Margraf, 2003). Jedes item wird anhand einer fünfstufigen Skala bewertet (Hoyer und Margraf, 2003). Die Test-Retest-Reliabilität des ASI beträgt  $r = 0,75$  und er ist intern konsistent ( $\alpha = 0,88$ ) (Peterson und Heilbronner, 1987; Reiss et al., 1986). Des Weiteren ist der ASI distinkt von Trait-Angst (McNally, 2002).

### **2.5.2 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) (Hautzinger et al., 2006)**

Das BDI-II ist ein Fragebogen zur Selbstauskunft, der den Schweregrad depressiver Symptome erfragt (Hautzinger et al., 2006). Es umfasst 21 items, die sich inhaltlich sowohl auf körperliche als auch auf seelische Beschwerden beziehen und jeweils mit vier Antwortmöglichkeiten versehen sind, die die Ausprägung des items beschreiben (Hautzinger et al., 2006). Beurteilt werden sollen die Aussagen im Rückblick auf die vergangenen zwei Wochen, einschließlich des Untersuchungstages (Hautzinger et al., 2006). Das BDI-II stimmt mit anderen Selbstbeurteilungsverfahren bezüglich depressiver Symptomatik überein ( $r = 0,72$  bis  $r = 0,89$ ) und ist intern konsistent ( $\alpha \geq 0,84$ ) (Kühner et al., 2007).

### **2.5.3 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV) (Ehlers und Margraf, 2001)**

Der AKV adressiert Patienten\*innen mit Angststörungen und psychosomatischen oder funktionellen Störungen und beinhaltet drei Fragebogen, die verschiedene Aspekte der

Symptomatik abfragen (Ehlers und Margraf, 2001). Der Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen (BSQ) beinhaltet interne Auslöser der Angstsymptomatik, der Fragebogen zu angstbezogenen Kognitionen (ACQ) fragt nach zentralen Befürchtungen und das Mobilitätsinventar (MI) nach Vermeidungsverhalten (Ehlers und Margraf, 2001). Der ACQ beinhaltet 14 items, deren Zutreffen anhand einer fünfstufigen Skala beurteilt werden soll (Ehlers und Margraf, 2001). Der BSQ besteht aus 17 items mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten (Ehlers und Margraf, 2001). Mithilfe des MI sollen 27 Aussagen anhand von jeweils fünf Zahlen beurteilt werden, die sich auf die Vermeidung der beschriebenen Situation einmal unter der Vorstellung, diese allein und einmal, diese in Begleitung zu durchleben, beziehen (Ehlers und Margraf, 2001). Die internen Konsistenzen des Instrumentariums liegen zwischen  $\alpha = 0,74$  und  $\alpha = 0,97$  (Hoyer und Margraf, 2003).

#### **2.5.4 2.5.4 Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) (Bandelow, 1997)**

Die Selbstbeurteilungsversion der PAS ermöglicht die Einschätzung des Schweregrades einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, indem ein Summenwert über insgesamt 13 items ermittelt wird, die in die fünf Untergruppen Panikattacken, agoraphobes Vermeidungsverhalten, Erwartungsangst, Funktionsbeeinträchtigungen und gesundheitsbezogene Sorgen gegliedert sind (Bandelow, 1997). Die PAS wird zur Verlaufskontrolle von Therapien eingesetzt und bezieht sich auf die Schwere der Symptome der vergangenen Woche (Bandelow, 1997). Die interne Konsistenz der PAS Selbstbeurteilungsversion beträgt  $\alpha = 0,86$  (Bandelow, 1997).

#### **2.5.5 2.5.5 State-Trait-Angstinventar (STAI) (Laux et al., 1981)**

Das STAI ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der State-Angst, also der Angst als Zustand und der Trait-Angst, also der Angst als Eigenschaft der Person (Laux et al., 1981). Es beinhaltet 20 items, die jeweils anhand einer vierstufigen Antwortskala eingeschätzt werden sollen, die interne Konsistenz liegt sowohl für die State-Angst als auch für die Trait-Angst bei  $\alpha = 0,90$  (Laux et al., 1981). Die Retest-Reliabilitäten sind  $r = 0,53$  bis  $r = 0,72$  für die State-Angst und  $r = 0,77$  bis  $r = 0,90$  für die Trait-Angst (Laux et al., 1981).

## 2.6 Beschreibung des experimentellen Vorgehens

### 2.6.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie nach DSM-IV/ICD-10 (Primärdiagnose)
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Sekundär durften andere psychische Störung vorliegen (spezifische Phobien, leichte Episode einer Major Depression)

Ausschlusskriterien:

- Aktuelle psychotherapeutische Behandlung
- Aktuelle psychopharmakologische Behandlung, d.h. keine regelmäßige Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente (Anxiolytika, Antidepressiva, usw.) innerhalb der letzten vier Wochen vor dem ersten Messzeitpunkt (Bedarfsmedikation war kein Ausschlusskriterium, sofern keine Benzodiazepine, Neuroleptika oder Antipsychotika eingenommen wurden)
- Regelmäßige Einnahme kardial wirksamer Medikamente, die die Herzfrequenz beeinflussen, innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem ersten Messzeitpunkt (z.B. Beta-Rezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, Antiarrhythmika, usw.)
- Vorliegen einer der folgenden komorbiden Störungen nach DSM-IV:
  - Psychotische Störung
  - Bipolare Störung
  - Posttraumatische Belastungsstörung
  - Zwangsstörung
  - Essstörungen
  - Substanz- und Medikamentenabhängigkeit
- Vorliegen von medizinischen Kontraindikationen gegen eine sinnvolle Interpretation der Herzfrequenzanalyse (z.B. Patienten mit Herzschrittmachern, Vorhofflimmern oder mit anderen Rhythmusstörungen)

### 2.6.2 Untersuchungsgruppe

Die Untersuchungsgruppe bestand aus  $n = 31$  Probanden\*innen. Diese erhielten im Rahmen des 20-minütigen Biofeedbacktrainings die Instruktion zur Maximierung der HRV-Parameter.

### 2.6.3 Parameter

Die IL-1 $\beta$  Konzentration wurde aus peripher gewonnenen venösen Blutproben bestimmt. Verwendet wurden hierfür Serum-Monovetten (S-Monovette® 9 ml Z, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland).

Die HRV wurde zeitbasiert mithilfe der in Kapitel 1.2.8 vorgestellten RMSSD sowie SDNN in Millisekunden gemessen. Darüber hinaus erfolgten frequenzbasierte Messungen mit der in Kapitel 1.2.8 vorgestellten HF sowie LF.

Die LF/HF-Ratio soll das Verhältnis des Niedrigfrequenzbandes LF (0,04-0,15 Hz), welches mit der vagalen und sympathischen Aktivität assoziiert ist, zum Hochfrequenzband HF (0,15–0,40 Hz) darstellen, welches die vagale Aktivität abbilden soll (Xhyheri et al., 2012; Zhang et al., 2020). Die kurzfristige LF/HF-Ratio dient als Index der Interaktion zwischen sympathischer und vagaler Aktivität und ist bei Patienten\*innen mit Panikstörung erhöht, was möglicherweise an einer parasympathischen Funktionsstörung liegt (Kotianova et al., 2018; Xhyheri et al., 2012; Zhang et al., 2020). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die LF/HF Ratio nicht als Index zur Messung der Balance zwischen kardialer sympathischer und vagaler Aktivität geeignet ist, unabhängig davon, ob eine physiologische oder pathologische Funktion des autonomen Nervensystems vorliegt (Billman, 2013; Chalmers et al., 2014). Beispielsweise führt eine Abnahme der HF rein rechnerisch bereits zu einer höheren LF/HF Ratio (Billman, 2013). Auch in Meta-Analysen wird teilweise auf diesen Parameter verzichtet, daher auch in der vorliegenden Arbeit (Chalmers et al., 2014).

Technische und biologische Artefakte wie beispielsweise ektop auftretende Schläge in den Herzschlag-Intervallen, wurden durch automatische Filter sowie durch manuelle Kontrolle bei der Auswertung der Aufzeichnungen detektiert (Sammito und Böckelmann, 2015). Artefakte oder ektope Ausschläge wurden von der Analyse

ausgeschlossen. Als Kontrollvariablen auf die HRV wurden Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptomschwere der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und Depressivität bestimmt (Baron und Wasner 2005; Barutcu et al., 2005; Buchheit et al., 2005; Friedman, 2007; Goldsmith et al., 1997; Kuch et al., 2001; Siepmann et al., 2005).

#### **2.6.4 Ablauf der Intervention**

Der Ablauf der einzelnen Sitzungen folgte einem festgelegten Protokoll und wird im Folgenden beschrieben.

Zunächst fand zu den Sitzungen T1 und T10 jeweils eine venöse Blutentnahme mit Serum-Monovetten (S-Monovette® 9 ml Z, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) statt zur Messung der IL-1 $\beta$  Konzentration. Zudem erfolgte zu diesen Sitzungen das Ausfüllen der Fragebögen ACQ, ASI, BDI-II, BSQ, MI, PAS und STAI.

Anschließend fand eine zehnmünütige Ruhe-Baseline-Messung der HRV-Parameter statt. Hierfür wurde allen Probanden\*innen ein Fischfilm vorgespielt. Dies entspricht den Empfehlungen zum Erreichen einer kardiovaskulären Baseline durch das Ansehen von aquatischen Videos von Piferi et al. (2000). Durch eine standardisierte Aufgabe, die eine minimale Anforderung darstellt, wie dem Anschauen eines Fischfilms, kann eine Messung der Baseline unter Ruhebedingungen erfolgen, die nicht durch Erwartungsängste bezüglich des anstehenden Trainings, Langeweile oder Grübeleien beeinflusst wird (Piferi et al., 2000). Die Herzfrequenz wurde bestimmt mit PowerLab 4/35 (AD Instruments, Castle Hill, Australia).

Die Sitzungen T1 und T10 beinhalteten zudem eine Trainingseinheit in metronomischer Taktatmung. Die standardisierten Tonaufnahmen, die für die Taktung der Atemfrequenz verwendet wurden, bestanden aus einem ansteigenden Ton, der eine fünfsekundige Inspiration kennzeichnet und einem abfallenden Ton für eine fünf Sekunden dauernde Expiration. Insgesamt ergaben sich somit sechs tiefe Atemzüge pro Minute, wodurch eine Maximierung der respiratorisch bedingten HRV-Parameter erreicht werden kann (Ziemssen et al., 2002). Das Atemtraining sollte zwischen den wöchentlichen Terminen zuhause zweimal täglich für 20 Minuten fortgeführt werden. Hierfür erhielten die Probanden\*innen die Tonaufnahmen als Audiodatei und ein

entsprechendes Übungsprotokoll, auf dem die Häufigkeit der durchgeführten Atemtrainings zu vermerken und das zum jeweils nächsten Termin abzugeben war.

Für das auf die Taktatmung-Einheit folgende Biofeedbacktraining wurde das standardisierte Gerätesystem HRV-Scanner Set Study der Firma BioSign aus Ottenhofen, Germany verwendet. Dieses nutzt visuelles Feedback in Form eines auf- und absteigenden Ballons, zeichnet den Verlauf der Herzfrequenz und des Rhythmisierungsgrades von Atmung und Herzfrequenz auf und gibt durch einen Atembalken am Rand des Bildschirms eine Atemfrequenz vor. Das HRV-Biofeedbacktraining dauerte 20 Minuten. Pro Termin fanden zwei Sitzungen dieses Trainings hintereinander statt. Das Biofeedbacktraining fand zu allen Sitzungen statt. Die Probanden\*innen wurden instruiert während des Biofeedbacktrainings die HRV-Parameter zu maximieren. Dazu wurde den Probanden\*innen zuvor der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die HRV erklärt. Der Parasympathikus wurde als der ruhige Gegenspieler des Sympathikus vorgestellt. Biofeedback wurde als Methode benannt, um auf die unbewusst ablaufende Aktivierung beider Systeme Einfluss zu nehmen. Der HRV-Scanner berechnet die Aktivität des Parasympathikus und gab den Probanden\*innen ein Feedback über dessen Aktivierung, die sich in einem Übereinstimmen von Atmung und Herzfrequenz zeigt. Weiterhin wurde den Probanden\*innen erklärt, dass zum Messen dieser Signale das Anbringen von EKG-Elektroden am Thorax notwendig ist. Der auf dem Bildschirm abgebildete Ballon wurde als visualisierte Parasympathikusaktivität vorgestellt, der bei Aktivierung steigt und bei niedriger Rhythmisierung sinkt. Ein Atembalken gab den Rhythmus der Atmung vor, an den sich die Probanden\*innen orientieren sollten. Zudem sollte während des Trainings eine möglichst bewegungsarme, aufrechte Sitzposition vor dem Bildschirm eingenommen werden. Die Instruktion bestand im Einzelnen darin, den Ballon zum Steigen zu bringen und ihn durch die vorgegebene Atmung in der erhobenen Position zu halten.

Nach den Trainingseinheiten wurde den Teilnehmern\*innen gedankt und ein neues Atemprotokoll ausgehändigt.

### **2.6.5 Abnahme, Verarbeitung und Auswertung der Blutparameter**

Die Blutabnahme erfolgte zu den Sitzungen T1 und T10 stets zu Beginn der Termine. Nach einer Hautdesinfektion der entsprechenden Entnahmestelle wurden jeweils 9 ml venöses Blut in eine Serum-Monovetten (S-Monovette® 9 ml Z, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) abgenommen. Die Monovette stand für 30 Minuten bei Raumtemperatur aufrecht in einem Ständer und wurde anschließend für zehn Minuten bei RCF: 2500xG zentrifugiert (Centrifuge 5702R von Eppendorf, Deutschland). Die Zentrifugentemperatur betrug 20°C. Nach dem Abpipettieren von je 500 µl konnten die Proben in einem Eisschrank bei konstant -70°C eingefroren werden bis zur Analyse. Im Labor wurde dann die Konzentration an IL-1β in den einzelnen Proben mittels eines hoch sensitiven Enzymelinked Immunosorbent Assay (ELISA) (IBL International GmbH, Deutschland) bestimmt.

## 2.7 Vorgehen bei der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 27 verwendet.

Zur Auswertung der Mittelwerte vor und nach dem Training wurden die Fragebogengesamtwerte, die IL-1 $\beta$ -Konzentrationen und die HRV-Parameter zu den Zeitpunkten T1 Ruhebedingung sowie T10 Ruhebedingung verglichen. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde jeweils ein Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Es zeigte sich eine Normalverteilung der Fragebogengesamtwerte, sodass für die Analyse ein t-Test für verbundene Stichproben verwendet wurde. Da für die IL-1 $\beta$ -Konzentrationen sowie für die HRV-Parameter keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden die Mittelwerte vor der Durchführung des *t*-Tests für verbundene Stichproben zunächst logarithmiert. Hierfür wurde der *Logarithmus naturalis + 1* verwendet.

Zur Überprüfung des Zeiteffekts wurde der HRV-Parameter RMSSD über die Trainingszeitpunkte zur Baseline-Bedingung T1\_Ruhe überprüft. Hierfür wurde eine ANOVA mit Messwiederholung gerechnet.

Die Zusammenhänge zwischen der IL-1 $\beta$  Konzentration und den HRV-Parametern beziehungsweise der Symptomschwere vor dem Training (Ruhebedingung T1, prä) wurden ebenso wie die Korrelationen zwischen den Differenzen  $\Delta$  (post – prä- Wert) der IL-1 $\beta$  Konzentrationen und den HRV- sowie den Fragebogenwerten mittels Pearson-Korrelationskoeffizient *r* untersucht. Hierbei wurde aufgrund der Nicht-Normalverteilung der Werte der IL-1 $\beta$  Konzentration und der HRV-Werte mit den durch *Logarithmus naturalis + 1* transformierten Werten gerechnet.

Zur Beurteilung der Ergebnisse wurde bei  $p \leq 0,050$  von einem signifikanten Ergebnis gesprochen, bei  $p \leq 0,010$  von einem sehr signifikanten Ergebnis und von  $p \leq 0,001$  von einem höchst signifikanten Ergebnis.

Bei Vorliegen eines signifikanten Ergebnisses wurde die Effektgröße mittels Cohen's *d* bewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobenbeschreibung

Tabelle 1 zeigt die soziodemographischen Charakteristiken und vorliegende Diagnosen der  $n = 31$  teilnehmenden Personen.

Das Alter der Teilnehmenden reichte von 19 bis 64 Jahren mit einem Mittelwert von 35,65 ( $SD$  13,90). Es nahmen 20 Frauen (64,5 %) und 11 Männer (35,5 %) teil. Von den 30 Personen, die hierzu eine Angabe gemacht haben, rauchten zehn Personen (32,3 %). 19,4 % verwendeten ein hormonelles Verhütungsmittel. Im Mittel lag der BMI bei 23,32 ( $SD$  4,28).

$N = 16$  (51,6 %) Probanden\*innen hatten eine diagnostizierte Panikstörung ohne Agoraphobie und  $n = 15$  (48,4 %) Probanden\*innen hatten eine Panikstörung mit Agoraphobie. Komorbide Störungen lagen bei acht (25,8 %) der 31 Probanden\*innen vor, eine Probandin (3,2 %) hatte eine spezifische Phobie, sechs Probanden\*innen (19,4 %) hatten eine Episode einer Major Depression.

Die angst- /panik- und depressionsbezogene Symptomschwere der Probanden\*innen wird durch den jeweiligen Gesamtwert der einzelnen Fragebogen zum Zeitpunkt T1 in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristiken Stichprobe. Eigene Darstellung.

	<b>Interventionsgruppe n = 31</b>
<b>Soziodemographische Daten</b>	
Alter in Jahren <i>M (SD)</i>	35,65 (13,90)
Frauen <i>n (%)</i>	20 (64,5)
Rauchen <i>n (%)</i>	10 (32,3) <sup>a</sup>
Hormonelle Verhütung <i>n (%)</i>	6 (19,4) <sup>b</sup>
BMI <i>M (SD)</i>	23.32 (4,28) <sup>c</sup>
<b>Diagnosen</b>	
Panikstörung mit Agoraphobie <i>n (%)</i>	15 (48,4)
Panikstörung ohne Agoraphobie <i>n (%)</i>	16 (51,6)
Komorbidität <i>n (%)</i>	8 (25,8)
Spezifische Phobie <i>n (%)</i>	1 (3,2) <sup>d</sup>
Episode Major Depression <i>n (%)</i>	6 (19,4) <sup>d</sup>
<b>Fragebogen</b>	
ACQ <i>M (SD)</i>	1,97 (0,54)
ASI <i>M (SD)</i>	29,44 (11,46)
BDI <i>M (SD)</i>	15,13 (9,92)
BSQ <i>M (SD)</i>	2,62 (0,67)
MI Allein <i>M (SD)</i>	1,88 (0,73)
MI Begleitet <i>M (SD)</i>	1,47 (0,60)
PAS <i>M (SD)</i>	17,00 (8,46)
STAI <i>M (SD)</i>	46,58 (5,38)

Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; BMI, Body Mass Index; ACQ, Fragebogen zu Angstbezogenen Kognitionen; ASI, Angstsensitivitätsindex; BDI, Beck-Depressionsinventar; BSQ, Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen; MI, Mobilitätsinventar; PAS, Panik- und Agoraphobieskala; STAI, State-Trait-Angstinventar; <sup>a</sup> *n* = 30 Teilnehmenden; <sup>b</sup> *n* = 21 Teilnehmenden; <sup>c</sup> *n* = 29 Teilnehmenden; <sup>d</sup> *n* = 8 Teilnehmenden

Anmerkung: Variable *n* - Größen aufgrund von teils fehlenden Angaben durch die Probanden\*innen

### 3.2 Symptomschwere vor und nach dem Biofeedbacktraining

Wie in Tabelle 2 ersichtlich zeigte sich im Vergleich der Gesamtwerte der Fragebogen von T1 zu T10 eine Reduktion der Mittelwerte. Ausgehend von der Annahme einer Normalverteilung nach Durchführung eines Shapiro-Wilk Tests wurde für jeden Fragebogen ein  $t$ -Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

In Bezug auf den ACQ ergab sich ein signifikantes Ergebnis ( $t(30) = 4,55, p \leq 0,001, d = 0,82$ ). Somit liegt eine signifikante Reduktion in der Symptomschwere in Bezug auf angstbezogene Kognitionen bei mittlerer Effektgröße vor.

Auch beim ASI findet sich eine signifikante Reduktion der Symptomschwere ( $t(30) = 2,63, p \leq 0,05, d = 0,47$ ). Es liegt ein kleiner Effekt in der Reduktion der Sensibilität in Bezug auf Angstsymptome vor.

Der  $t$ -Test beim BDI zeigt ein signifikantes Ergebnis ( $t(30) = 4,17, p \leq 0,001, d = 0,75$ ). Es liegt ein mittlerer Effekt in der Reduktion der depressiven Symptomatik vor.

Der BSQ-Gesamtwert reduzierte sich ebenfalls signifikant ( $t(30) = 4,14, p \leq 0,001, d = 0,74$ ). Folglich liegt ein mittlerer Effekt in der Reduktion der Angst vor körperlichen Symptomen vor.

Sowohl der MI allein als auch der MI begleitet weisen eine signifikante Reduktion der Symptomschwere in Bezug auf Vermeidungsverhalten auf (MI allein:  $t(30) = 4,88, p \leq 0,001, d = 0,88$ ; MI begleitet:  $t(30) = 3,91, p \leq 0,001, d = 0,70$ ). Damit liegt beim MI allein ein großer Effekt vor.

In der Analyse des PAS zeigte sich eine signifikante Reduktion des Schweregrades einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie mit einer mittleren Effektgröße ( $t(30) = 4,09, p \leq 0,001, d = 0,74$ ).

Die Reduktion der Symptomschwere in Bezug auf den STAI ist nicht signifikant ( $t(30) = 1,31, p = 0,20$ ).

### 3.3 IL-1 Konzentration vor und nach dem Biofeedbacktraining

In Bezug auf die IL-1 $\beta$  Konzentration sieht man wie in Tabelle 2 dargestellt eine Reduktion des Mittelwertes von 1,07 pg/ml zu T1 auf 0,43 pg/ml zu T10. Da aufgrund der Durchführung eines Shapiro-Wilk-Tests keine Annahme einer Normalverteilung getroffen werden konnte, wurden die Werte vor der Berechnung eines  $t$ -Tests für verbundene Stichproben mit dem *Logarithmus naturalis +1* logarithmiert. Weiterhin lag zum Zeitpunkt T1 nur bei acht Teilnehmenden eine IL-1 $\beta$  Konzentration von größer 0,16 pg/ml vor, wobei kleinere oder entsprechende Werte für eine laborchemisch geringe Konzentration sprechen. Ein zunächst mit allen Werten ( $n = 31$ ) durchgeführter  $t$ -Test ergab ein nicht signifikantes Ergebnis ( $t(30) = 1,55, p = 0,132$ ). Zur Detektion eines möglicherweise vorliegenden signifikanten Ergebnisses wurden daraufhin nur jene acht Fälle in eine zusätzliche Berechnung eingeschlossen, bei denen zu Beginn der Intervention eine höhere Konzentration dieses pro-inflammatorischen Zytokins vorlag. Auch hier ergab sich ein nicht signifikantes Ergebnis ( $t(7) = 1,88, p = 0,102$ ). Folglich ist davon auszugehen, dass die Intervention zu keiner signifikanten Reduktion der IL-1 $\beta$  Konzentration geführt hat.

### 3.4 HRV-Parameter vor und nach dem Biofeedbacktraining

Die HRV-Parameter in den Ruhebedingungen zu T1 und T10 zeigen einen Anstieg der SDNN, RMSSD und LF, wohingegen sich die mittlere Herzfrequenz sowie die HF im Mittel verringerten (siehe Tabelle 2 und Abbildung 3). Auch hier wurde, wie bei der Analyse der IL-1 $\beta$  Konzentration, vor der Berechnung der  $t$ -Tests für verbundene Stichproben aufgrund von im Shapiro-Wilks-Test nicht normalverteilten Werten eine Logarithmierung mit dem *logarithmus naturalis +1* durchgeführt.

Die Analyse der mittleren Herzfrequenz zeigte kein signifikantes Ergebnis ( $t(29) = 1,48, p = 0,15$ ).

Der  $t$ -Test in Bezug auf SDNN zeigt eine signifikante Erhöhung dieses HRV-Parameters mit einer mittleren Effektgröße ( $t(29) = -3,65, p \leq 0,001, d = -0,67$ ).

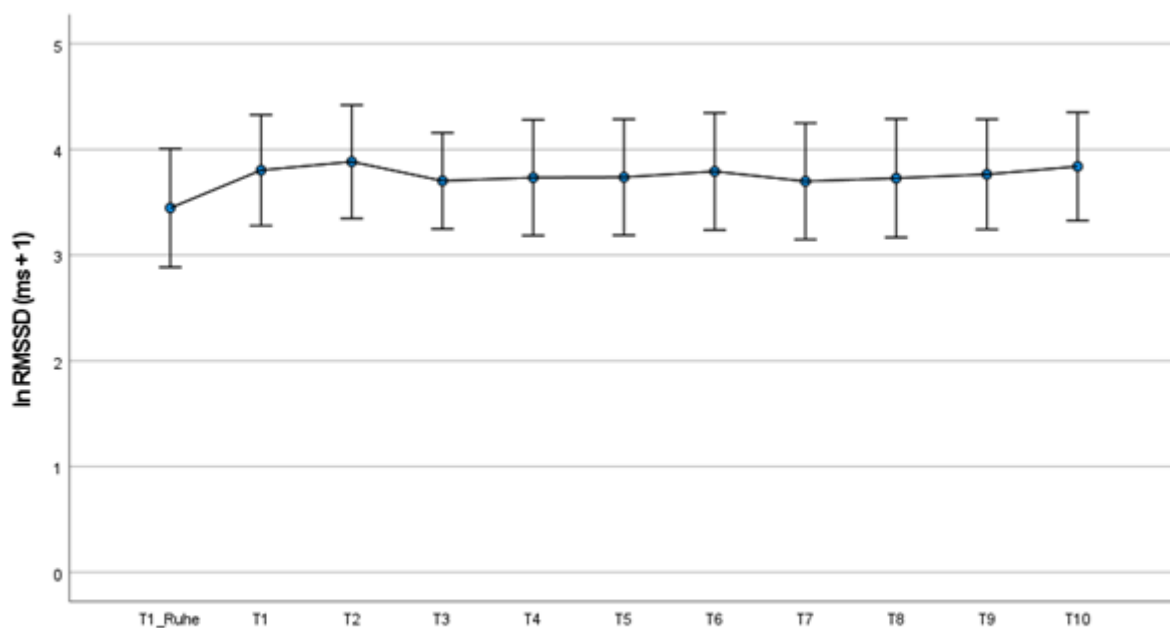
Der  $t$ -Test in der Analyse des Parameters RMSSD zeigt eine signifikante Erhöhung ( $t(29) = -2,17, p \leq 0,05, d = -0,40$ ). Zur Veranschaulichung der Entwicklung dieses Parameters über die Zeit soll die Abbildung 2 dienen. Hier kann man den Effekt des

HRV-Biofeedbacktrainings erkennen, es zeigt sich, wie zuvor hypothetisch angenommen, ein Anstieg der RMSSD der Trainingszeiten im Vergleich zum Baseline-Wert zu T1 Ruhe vor den Trainingseinheiten. In einer ANOVA mit Messwiederholung wurde der Zeiteffekt durch die zehn Trainingseinheiten in Bezug auf den Baseline-Wert RMSSD berechnet. Es zeigt sich ein signifikantes Ergebnis ( $F_{(10, 54)} = 4,924, p \leq 0,001, \eta^2 = 0,190$ ).

In der Analyse der HF zeigt sich ein nicht signifikantes Ergebnis ( $t(29) = -0,88, p = 0,39$ ).

Die Erhöhung der LF ist signifikant ( $t(29) = -3,22, p \leq 0,01, d = -0,59$ ). Es liegt ein mittlerer Effekt vor.

Abbildung 2: RMSSD (M und SD) über den Zeitraum T1 bis T10. Eigene Darstellung.



HRV-Parameter RMSSD in ms (M + - SD) zu der Ruhebedingung T1 (n = 30) sowie zu den Trainingseinheiten T1 bis T10 (T1 bis T4 n = 27; T6 und T8 n = 27; T5, T7 und T10 n = 26; T9 n = 25)

Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; RMSSD, Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen

Anmerkung: variable n - Größen sind technisch bedingt

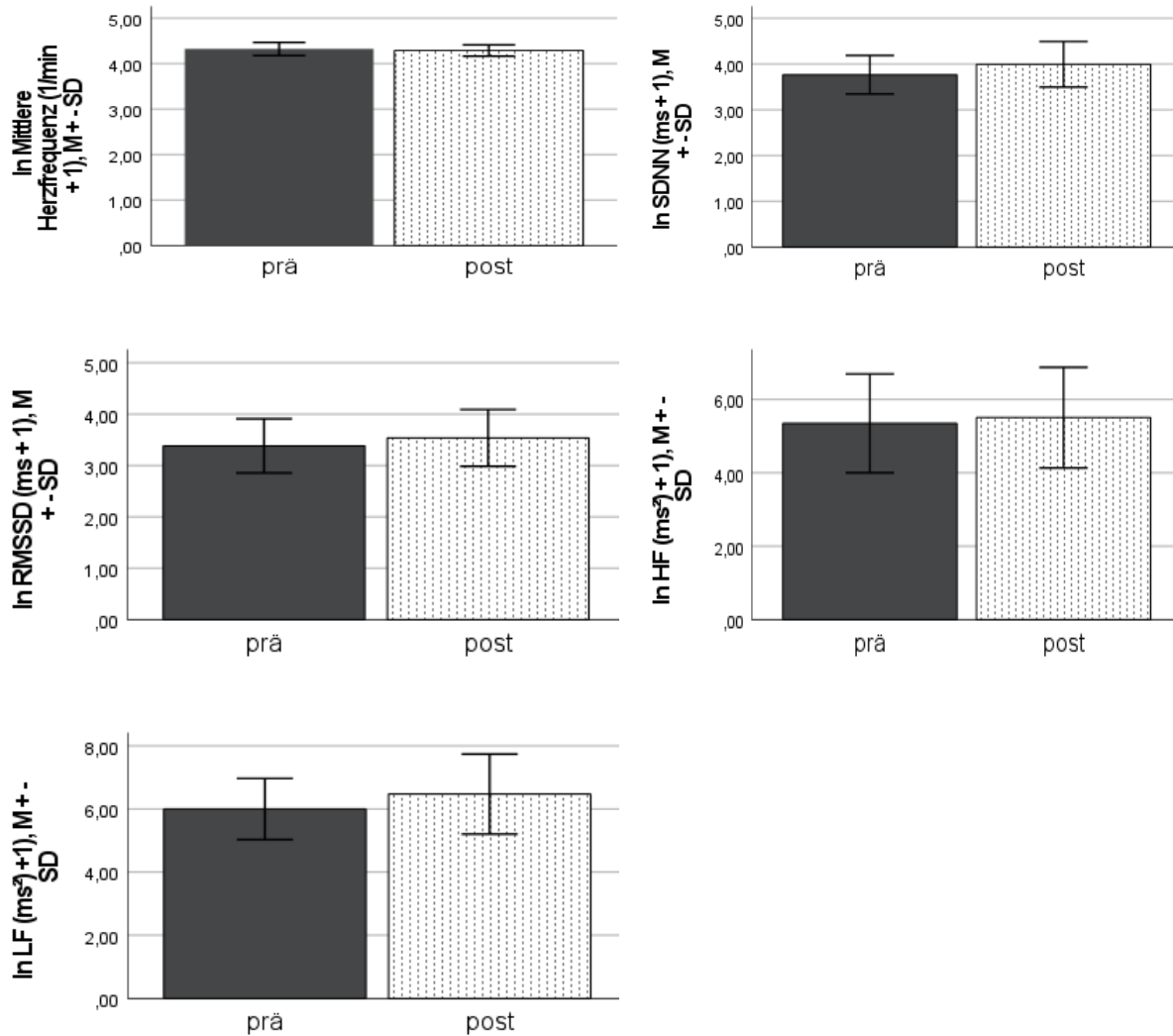
Tabelle 2: Parameter zu T1 (prä) und T10 (post). Eigene Darstellung.

	prä <i>M</i> ( <i>SD</i> )	post <i>M</i> ( <i>SD</i> )	$\Delta$ post-prä <i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>t</i>	<i>p</i>
<b>Symptomschwere</b>					
ACQ	1,97 (0,54)	1,54 (0,67)	-0,44 (0,53)	4,55	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = 0,82
ASI	29,43 (11,46)	24,34 (10,37)	-5,10 (10,80)	2,63	<b>≤ 0,05</b> <i>d</i> = 0,47
BDI	15,13 (9,92)	11,00 (9,42)	-4,13 (5,52)	4,17	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = 0,75
BSQ	2,62 (0,67)	2,09 (0,98)	-0,53 (0,71)	4,14	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = 0,74
MI allein	1,88 (0,73)	1,32 (0,91)	-0,56 (0,64)	4,88	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = 0,88
MI begleitet	1,47 (0,60)	1,07 (0,68)	-0,40 (0,57)	3,91	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = 0,70
PAS	17,00 (8,46)	12,03 (7,38)	-4,97 (6,76)	4,09	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = 0,74
STAI	46,58 (5,38)	45,69 (4,96)	-0,89 (3,76)	1,31	0,20
<b>Konzentration (pg/ml)</b>					
IL-1 $\beta$	1,07 (2,55)	0,43 (0,69)	-0,63 (2,51)	1,55	0,132
<b>HRV Ruhewerte <sup>a</sup></b>					
Mittlere Herzfrequenz (1/min)	75,31 (11,38)	72,55 (8,64)	-2,76 (9,39)	1,48	0,15
SDNN (ms)	46,11 (20,46)	59,57 (27,74)	13,46 (17,30)	-3,65	<b>≤ 0,001</b> <i>d</i> = - 0,67
RMSSD (ms)	32,85 (19,25)	38,77 (22,12)	5,92 (15,29)	-2,17	<b>≤ 0,05</b> <i>d</i> = - 0,40
HF (ms <sup>2</sup> )	617,37 (1480,18)	574,03 (1017,35)	-43,33 (657,88)	- 0,88	0,39
LF (ms <sup>2</sup> )	589,80 (477,21)	1149,87 (1249,20)	560,07 (1156,46)	-3,22	<b>≤ 0,01</b> <i>d</i> = - 0,59

Abkürzungen: ACQ, Fragebogen zu Angstbezogenen Kognitionen; ASI, Angstsensitivitätsindex; BDI, Beck-Depressionsinventar; BSQ, Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen; MI, Mobilitätsinventar; PAS, Panik- und Agoraphobieskala; STAI, State-Trait-Angstinventar; HRV, Herzratenvariabilität; SDNN, Standardabweichung des NN Intervalls; RMSSD, Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; HF, absolute Power Hochfrequenzband 0,15-0,40 Hz; LF, absolute Power Niedrigfrequenzband 0,04-0,15 Hz; <sup>a</sup> *n* = 30

Anmerkung: *n* = 30 der HRV-Ruhewerte technisch bedingt

Abbildung 3: HRV-Parameter zu den Zeitpunkten T1 (prä) und T10 (post). Eigene Darstellung.



Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; HRV, Herzratenvariabilität; SDNN, Standardabweichung des NN Intervalls; RMSSD, Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; HF, absolute Power Hochfrequenzband 0,15-0,40 Hz; LF, absolute Power Niedrigfrequenzband 0,04-0,15 Hz

Anmerkung:  $n = 30$  technisch bedingt

### 3.5 Zusammenhänge zwischen der IL-1 $\beta$ Konzentration und der Symptomschwere sowie der HRV

Für die Ausgangswerte der IL-1 $\beta$  Konzentration (prä-Werte) wurde der Zusammenhang zu den zu T1 vorliegenden HRV-Werten untersucht mittels Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$ . Es zeigt sich für keinen der HRV-Parameter eine signifikante Korrelation. Ebenso wurden für T1 die Korrelationen der IL-1 $\beta$  Konzentration zur Symptomschwere untersucht. Hier zeigt sich auch keine signifikante Korrelation.

Die in Tabelle 3 abgebildeten Korrelationen beziehen sich auf die Differenzen  $\Delta$  post - prä (Differenz T10 Ruhe – T1 Ruhe). Die Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration korreliert jeweils positiv und signifikant mit den Veränderungen der HRV-Parameter SDNN ( $r = 0,52, p \leq 0,01, n = 30$ ) und RMSSD ( $r = 0,42, p \leq 0,05, n = 30$ ). Ein hoher Wert in der Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration ist folglich jeweils mit einem hohen Wert in der Veränderung dieser HRV-Parameter assoziiert. Ein geringer Wert der Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration ist ebenso mit einem geringen Wert der Veränderung von SDNN beziehungsweise RMSSD assoziiert.

Im Hinblick auf die Symptomschwere findet sich eine positive signifikante Korrelation zwischen der Differenz der IL-1 $\beta$  Konzentrationen und der Veränderung des BSQ-Wertes ( $r = 0,37, p \leq 0,05, n = 31$ ). Zur Veränderung des Wertes im MI begleitet besteht ebenfalls eine positive signifikante Korrelation ( $r = 0,44, p \leq 0,05, n = 31$ ). Dies bedeutet, dass eine hohe Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration mit jeweils einer hohen Veränderung der Symptomschwere im BSQ und MI begleitet verbunden ist. Ebenso gilt dieser Zusammenhang für eine geringe Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration einerseits und einer geringen Veränderung der in diesen Fragebogen erfragten Symptomschwere andererseits.

Tabelle 3: Pearson-Korrelationskoeffizient *r* der Differenzen post-prä der Parameter. Eigene Darstellung.

		Konzentration	HRV-Parameter <sup>a</sup>				Symptomschwere								
		IL-1 $\beta$	mittlere Herzfrequenz	SDNN	RMSSD	HF	LF	ACQ	ASI	BDI	BSQ	MI allein	MI begleitet	PAS	STAI
Konzentration	IL-1 $\beta$	1,00													
HRV-Parameter <sup>a</sup>	mittlere Herzfrequenz	- 0,27 <i>p</i> = 0,15	1,00												
	SDNN	0,52 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,01</b>	- 0,04 <i>p</i> = 0,85	1,0											
	RMSSD	0,42 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	- 0,43 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,45 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	1,00										
	HF	0,28 <i>p</i> = 0,13	- 0,41 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,36 <i>p</i> = 0,05	0,88 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	1,00									
	LF	0,32 <i>p</i> = 0,08	0,06 <i>p</i> = 0,76	0,60 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	0,41 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,35 <i>p</i> = 0,06	1,00								
Symptom-schwere	ACQ	0,25 <i>p</i> = 0,18	- 0,27 <i>p</i> = 0,15	0,13 <i>p</i> = 0,50	0,003 <i>p</i> = 0,99	0,02 <i>p</i> = 0,92	0,21 <i>p</i> = 0,28	1,00							
	ASI	- 0,27 <i>p</i> = 0,15	0,07 <i>p</i> = 0,70	- 0,45 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	- 0,14 <i>p</i> = 0,47	- 0,07 <i>p</i> = 0,73	- 0,08 <i>p</i> = 0,68	- 0,04 <i>p</i> = 0,84	1,00						
	BDI	- 0,06 <i>p</i> = 0,74	- 0,04 <i>p</i> = 0,84	- 0,24 <i>p</i> = 0,21	- 0,17 <i>p</i> = 0,36	- 0,17 <i>p</i> = 0,36	- 0,09 <i>p</i> = 0,65	0,20 <i>p</i> = 0,28	0,20 <i>p</i> = 0,29	1,00					
	BSQ	0,37 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	- 0,07 <i>p</i> = 0,70	0,13 <i>p</i> = 0,49	0,10 <i>p</i> = 0,62	0,14 <i>p</i> = 0,45	0,32 <i>p</i> = 0,08	0,61 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	0,44 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,16 <i>p</i> = 0,40	1,00				
	MI allein	0,32 <i>p</i> = 0,08	- 0,36 <i>p</i> = 0,054	0,20 <i>p</i> = 0,29	0,10 <i>p</i> = 0,61	0,08 <i>p</i> = 0,69	0,37 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,76 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	0,06 <i>p</i> = 0,74	0,06 <i>p</i> = 0,75	0,66 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	1,00			
	MI begleitet	0,44 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	- 0,38 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,33 <i>p</i> = 0,07	0,23 <i>p</i> = 0,21	0,19 <i>p</i> = 0,32	0,40 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,78 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	0,10 <i>p</i> = 0,61	0,07 <i>p</i> = 0,73	0,66 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	0,85 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,001</b>	1,00		
	PAS	0,25 <i>p</i> = 0,18	- 0,13 <i>p</i> = 0,49	- 0,29 <i>p</i> = 0,13	- 0,11 <i>p</i> = 0,57	- 0,12 <i>p</i> = 0,54	- 0,23 <i>p</i> = 0,22	0,19 <i>p</i> = 0,30	0,10 <i>p</i> = 0,58	0,46 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,01</b>	0,21 <i>p</i> = 0,26	0,16 <i>p</i> = 0,40	0,15 <i>p</i> = 0,42	1,00	
	STAI	- 0,05 <i>p</i> = 0,80	- 0,05 <i>p</i> = 0,79	- 0,28 <i>p</i> = 0,14	- 0,16 <i>p</i> = 0,40	- 0,02 <i>p</i> = 0,91	0,002 <i>p</i> = 0,99	0,21 <i>p</i> = 0,25	0,45 <b><i>p</i> <math>\leq</math> 0,05</b>	0,21 <i>p</i> = 0,26	0,31 <i>p</i> = 0,09	0,28 <i>p</i> = 0,13	0,12 <i>p</i> = 0,52	- 0,11 <i>p</i> = 0,57	1,00

IL-1  $\beta$  Konzentration und HRV-Parameter wurden mit *logarithmus naturalis* + 1 transformiert: In IL-1 $\beta$  (pg/ml + 1); In mittlere Herzfrequenz (1/min + 1); In SDNN (ms + 1); In RMSSD (ms + 1); In HF (ms<sup>2</sup> + 1); In LF (ms<sup>2</sup> + 1)

Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; ACQ, Fragebogen zu Angstbezogenen Kognitionen; ASI, Angstsensitivitätsindex; BDI, Beck-Depressionsinventar; BSQ, Fragebogen zur Angst vor körperlichen Symptomen; MI, Mobilitätsinventar; PAS, Panik- und Agoraphobieskala; STAI, State-Trait-Angstinventar; HRV, Herzratenvariabilität; SDNN, Standardabweichung des NN Intervalls; RMSSD, Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen; HF, Hochfrequenzband 0,15-0,40 Hz; LF, Niedrigfrequenzband 0,04-0,15 Hz; <sup>a</sup>:  $n = 30$

Anmerkung:  $n = 30$  der HRV-Ruhewerte technisch bedingt

## 4 Diskussion

### 4.1 Die Ergebnisse auf einen Blick

Dem Modell des inflammatorischen Reflexes entsprechend sollte nach Abschluss der HRV-Biofeedbacktrainingseinheiten eine Reduktion sowohl des pro-inflammatorischen IL-1 $\beta$  als auch der mittleren Herzfrequenz und zudem eine Erhöhung der zeit- und frequenzbasiert gemessenen HRV-Parameter vorliegen (Sloan et al., 2007; Tracey, 2002).

Wie erwartet zeigt sich im Mittel eine Reduktion der IL-1 $\beta$  Konzentration nach Abschluss aller zehn HRV-Biofeedbacktrainingseinheit. Jedoch ist diese Reduktion nicht signifikant ( $t(30) = 1,55, p = 0,132$ ).

Allerdings waren die Ausgangskonzentrationen des Zytokins bereits vor Durchführung des Trainings zu T1 bei den meisten Teilnehmenden im laborchemischen Sinne niedrig. Sie lag nur bei acht der  $n = 31$  Teilnehmenden über der im Labor detektierbaren Konzentration von 0,16 pg/ml. Um eine mögliche signifikante Reduktion detektieren zu können wurde in der Auswertung der Ergebnisse zusätzlich auch eine Prüfung auf Signifikanz nur bei jenen acht Probanden\*innen durchgeführt, die eine Serumkonzentration von größer 0,16 pg/ml aufwiesen. Allerdings findet sich auch hier entgegen der hypothetischen Erwartung keine signifikante Reduktion der Ausgangskonzentration durch die Intervention ( $t(7) = 1,88, p = 0,102$ ). Somit unterstützen diese Ergebnisse nicht die Annahme, dass ein HRV-Biofeedbacktraining eine signifikante Reduktion der IL-1 $\beta$ -Konzentration bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie bewirkt.

Durch das HRV-Biofeedbacktraining kam es wie erwartet zu einer Reduktion der mittleren Herzfrequenz, allerdings nicht signifikant. Ebenso ist diese Veränderung, die auf eine Stärkung der parasympathischen Aktivität hindeutet, nicht signifikant mit der Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration assoziiert. Zudem ist die Korrelation der Veränderungen negativ, was der Erwartung widerspricht, da es darauf hindeutet, dass eine große Veränderung der mittleren Herzfrequenz mit einer geringen Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration und umgekehrt assoziiert ist. Erwartet hätte man eine mit der Stärkung der parasympathischen Aktivität, ausgedrückt durch eine signifikante Reduktion der mittleren Herzfrequenz, positiv assoziierte signifikante Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokinkonzentration. Trotz fehlender Signifikanz dieser

Ergebnisse stehen sie im Kontext der Entwicklung der nun folgenden HRV-Parameter, die insgesamt auf eine Stärkung der parasympathischen Aktivität durch das HRV-Biofeedbacktraining hindeuten.

Entsprechend den hypothetischen Erwartungen stieg der zeitbasierte HRV-Parameter SDNN signifikant durch das HRV-Biofeedbacktraining mit einer mittleren Effektgröße an ( $t(29) = -3,65, p \leq 0,001, d = -0,67$ ). Ebenso erhöhte sich der zeitbasierte HRV-Parameter RMSSD signifikant ( $t(29) = -2,17, p \leq 0,05, d = -0,40$ ). Dies deutet in Zusammenschau mit der knapp verfehlten Signifikanz der Reduktion der IL-1 $\beta$  Konzentration auf die Aktivierung des cholinergen antiinflammatorischen Weges hin (Oke und Tracey, 2008; Pavlov et al., 2018). Zudem zeigt sich der Zeiteffekt im Hinblick auf die RMSSD durch die zehn Trainingseinheiten in Bezug auf den Ausgangswert der RMSSD auch als signifikant ( $F(10, 54) = 4,924, p \leq 0,001, \eta^2 = 0,190$ ). Dieser wurde durch eine ANOVA mit Messwiederholung berechnet. Diese weiterführende Betrachtung der RMSSD erfolgte aufgrund der Bedeutung dieses Parameters als etablierter Marker der parasympathischen Aktivität (Chalmers et al., 2014). Insofern zeigt sich hier, dass die Probanden\*innen tatsächlich von den einzelnen HRV-Biofeedbacktrainingseinheiten profitierten. Neu an der Stärkung der Parameter durch das Training ist hier die Bedeutung in Zusammenschau mit der mittleren Reduktion der IL-1 $\beta$  Konzentration vor dem Hintergrund des Modells des antiinflammatorischen Reflexes. Die entsprechenden Korrelationen der Veränderungen dieser Parameter werden im Folgenden dargelegt und stützen ebenso das theoretische Modell.

Ebenso im Einklang mit der hypothetischen Erwartung erhöhte sich LF als Indikator der vagalen und sympathischen Aktivität signifikant ( $t(29) = -3,22, p \leq 0,01, d = -0,59$ ). Es liegt ein mittlerer Effekt vor. Entgegen der Erwartung sank die HF ( $t(29) = -0,88, p = 0,39$ ).

Der Fragestellung der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt das Modell des inflammatorischen Reflexes, wonach Immunsystem und Parasympathikus miteinander eng verbunden sind, wie in Kapitel 1.4 dargestellt. Hier wurde erstmals spezifisch für IL-1 $\beta$  durch Anwendung eines HRV-Biofeedbacktrainings diese Verknüpfung untersucht. Daher folgt nun die Betrachtung der Korrelationen des immunologischen mit den vegetativen Parametern.

Betrachtet man zunächst die Zusammenhänge zwischen der Ausgangskonzentration an IL-1 $\beta$  (prä-Werte zu T1) und den prä-Werten der HRV-Parameter, so findet sich keine signifikante Korrelation. Mit Ausnahme der Korrelation zwischen IL-1 $\beta$  und RMSSD waren die Korrelationen allerdings negativ. Hier deuten die Ergebnisse zumindest in die Richtung eines negativen Zusammenhangs.

Im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist vor allem die Entwicklung der Parameter durch das durchgeführte HRV-Biofeedbacktraining interessant. Hierfür wurden die Korrelationen der Veränderungen der Parameter  $\Delta$  post - prä (Differenz T10 Ruhe – T1 Ruhe) betrachtet. Dem Modell des inflammatorischen Reflexes entsprechend wurde eine positive Korrelation zwischen der Veränderung der Zytokinkonzentration und der der HRV-Parametern erwartet (Borovikova et al., 2000; Oke und Tracey, 2008; Padgett und Glaser, 2003; Pavlov et al., 2018). Tatsächlich finden sich hier signifikante und positive Korrelationen zwischen der Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration und den Veränderungen der HRV-Parameter SDNN ( $r = 0,52$ ,  $p \leq 0,01$ ,  $n = 30$ ) und RMSSD ( $r = 0,42$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $n = 30$ ) durch das HRV-Biofeedbacktraining. Entsprechend der oben dargestellten Einzelergebnisse bedeutet dies folglich, dass ein großer Wert in der Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokinkonzentration IL-1 $\beta$  mit einem großen Wert in der Erhöhung der parasympathischen SDNN und RMSSD korreliert. Dies entspricht den Erwartungen und konnte hier soweit bekannt erstmalig bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie dargestellt werden.

Anzumerken ist, dass die Veränderungen der HRV-Parameter HF und LF sowie die der mittleren Herzfrequenz keine signifikanten Korrelationen zur Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration aufweisen. Zumindest scheint der positive Wert der Korrelation in Bezug auf die LF hier auf einen den Erwartungen entsprechenden Effekt hinzudeuten. Die HF sank entgegen der Erwartung und diese Veränderung des HF-Werts zeigt eine positive Korrelation zur Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration, welche sich im Mittel reduzierte. Beide Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant, sodass nur eingeschränkt eine Bewertung hinsichtlich des Modells des inflammatorischen Reflexes erfolgen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Symptomschwere in Bezug auf Angst-/Panik- und Depressionssymptomatik vor dem Beginn des Trainings zum Zeitpunkt T1 und nach Durchführung aller Trainingseinheiten zu T10 abgefragt. Hierfür wurden die

Fragebogen ACQ (angstbezogene Kognitionen), ASI (Sensibilität in Bezug auf Angstsymptome), BDI (depressive Symptomatik), BSQ (Angst vor körperlichen Symptomen), MI allein (Vermeidungsverhalten ohne Begleitung), MI begleitet (Vermeidungsverhalten mit Begleitung) und PAS (Schweregrad Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie) verwendet. Die Symptomschwere zeigt, jeweils ausgedrückt durch den Gesamtwert der einzelnen Fragebogen, eine signifikante Reduktion nach Abschluss aller Trainingseinheiten. Bis auf die kleine Effektgröße der Reduktion beim ASI und die große Effektgröße beim MI allein liegen stets mittlere Effektgrößen vor. Somit reduzierte sich den hypothetischen Erwartungen entsprechend die Symptomschwere durch das HRV-Biofeedbacktraining. Die durch den STAI ermittelte State-Angst (Angst als Zustand) und Trait-Angst (Angst als Eigenschaft der Person) reduzierte sich ebenfalls, allerdings nicht signifikant.

Für keinen der prä-Werte der verwendeten Fragebogen findet sich eine signifikante Korrelation zu den prä-Werten der IL-1 $\beta$  Konzentration. Allerdings war auch die IL-1 $\beta$  Ausgangskonzentration in den meisten Fällen hier wider Erwarten niedriger ausgeprägt und der Fokus der Fragestellung lag zudem auf der Entwicklung der Parameter. Betrachtet man diese, findet sich eine positive signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentrationen und der Veränderung des BSQ-Wertes ( $r = 0,37, p \leq 0,05, n = 31$ ) sowie zur Veränderung des Wertes im MI begleitet ( $r = 0,44, p \leq 0,05, n = 31$ ). Zumindest hier deutet sich eine Unterstützung der Hypothesen an, wonach eine Reduktion der Zytokonzentration mit einer Reduktion der Symptomatik bei Panikstörung assoziiert sein sollte. Die übrigen Korrelationen sind weder signifikant noch weisen sie in eine einheitliche Richtung.

Bei den Ausgangswerten der HRV-Parameter und der Fragebogen gibt es keine signifikanten Assoziationen. Bei den Veränderungen dieser Werte finden sich vereinzelt signifikante Korrelationen (ASI und SDNN:  $r = - 0,45, p \leq 0,05, n = 30$ ; MI allein und LF:  $r = 0,37, p \leq 0,05, n = 30$ ; MI begleitet und LF:  $r = 0,40, p \leq 0,05, n = 30$  sowie MI begleitet und mittlere Herzfrequenz:  $r = - 0,38, p \leq 0,05, n = 30$ ). Damit entsprechen die Korrelationsergebnisse zwischen dem, mit dem MI allein gemessenen, Vermeidungsverhalten ohne Begleitung und der, mit der LF ausgedrückten, Aktivität des autonomen Nervensystems den Erwartungen: je stärker die Veränderung der Symptomschwere, desto stärker die Veränderung der LF und umgekehrt. Im Gegensatz dazu stehen die signifikanten negativen Korrelationen

zwischen ASI und SDNN sowie MI begleitet und mittlerer Herzfrequenz. Hier hätte man auch positive Korrelationen erwartet.

## 4.2 Der Bezug zur Literatur

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der Literaturrecherche von einer mit dem Vorliegen einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie verknüpften erhöhten Ausgangskonzentration an IL-1 $\beta$  ausgegangen. Dies scheint gut belegt zu sein und wird in Kapitel 1.4 dargestellt. Beispielsweise fand sich im Vergleich zu gesunden Probanden\*innen eine im Mittel erhöhte IL-1 $\beta$  Konzentrationen bei solchen Patienten\*innen ( $p < 0,0025$ ) (Hoge et al., 2009). Andere Arbeiten fanden Ergebnisse auf ähnlichem Signifikanzniveau für IL-1 und weitere pro-inflammatorische Zytokine (Belem da Silva et al., 2017; Brambilla et al., 1994; Hoge et al., 2009; Kim et al., 2019; Quagliato und Nardi, 2018; Quagliato und Nardi, 2022a; Wagner et al., 2015; Won und Kim, 2020; Zou et al., 2020). Eine Erklärung für die erhöhte Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen findet sich in der bei Panikstörung reduzierten Responsivität der HPA-Achse (Petrowski et al., 2013; Petrowski et al., 2018). Normalerweise ist durch die Aktivität der HPA-Achse in Stresssituationen eine anti-inflammatorische Kortisolwirkung sichergestellt, was dem afferenten Pfad des Vagusnervs im Modell des inflammatorischen Reflexes entspricht (Borovikova et al., 2000; Oke und Tracey, 2008; Padgett und Glaser, 2003; Pavlov et al., 2018). Bei Patienten\*innen mit Panikstörung ist diese Funktion verändert (Faravelli et al., 2012; Quagliato und Nardi, 2018; Won und Kim, 2020). Bei chronischem Stress, wie er bei Panikstörung vorliegen kann, entsteht durch die Dauerstimulation dieses Regelkreislaufs eine pro-inflammatorische Kortisolwirkung, da Kortisol nun an mineralkortikoiden Rezeptoren bindet (Won und Kim, 2020). Zudem liegt eine Daueraktivierung des Sympathikus und damit eine weitere Induktion der pro-inflammatorischen Zytokinfreisetzung durch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin vor, was wiederum mit dem Auftreten von Panikstörung und Agoraphobie assoziiert ist (Won und Kim, 2020). Insofern liegen für die Annahme einer erhöhten IL-1 $\beta$  Konzentration zahlreiche empirische Ergebnisse vor, die zudem das zugrundeliegende Konzept des inflammatorischen Reflexes unterstützen (siehe auch Kapitel 1.4).

Daher lag der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Entwicklung dieses etablierten Parameters durch die Intervention. Dafür wurde durch die peripher venöse Blutentnahme eine optimale methodische Bedingung für die Messung der IL-1 $\beta$  Konzentration geschaffen: eine Meta-Analyse fand für peripheres IL-1 $\beta$  signifikante Ergebnisse bei Konfrontation mit akutem Stress (Steptoe et al., 2007). Die Blutentnahmesituation kann an sich eine stressige Situation darstellen, darüber hinaus fand sie im Voraus an eine zum Zeitpunkt T1 den Teilnehmenden noch unbekanntes Interventionssituation statt, was höchstwahrscheinlich zusätzlich Stress erzeugt haben könnte. Daher konnte methodisch davon ausgegangen werden, dass ein möglicher signifikanter Effekt der Konzentrationsveränderung durch die Biofeedbackintervention aufgedeckt hätte werden können.

Die hier in den meisten Fällen ermittelten Ausgangskonzentrationen an der unteren Nachweisgrenze und die damit verbundene eingeschränkte Beurteilbarkeit hinsichtlich einer erwartbaren Reduktion durch die Intervention sind daher unerwartet. Andererseits zeigen die bereits durchgeführten Studien teilweise auch keinen Zusammenhang zwischen Panikstörung und pro-inflammatorischen Zytokinen beziehungsweise eine mit der Diagnose assoziierte verminderte Konzentration (Cosci und Mansueto, 2019; Übersichtsarbeiten von Liu et al., 2021; Quagliato und Nardi, 2018 und Won und Kim, 2020). Ähnliches findet sich in Bezug auf weitere Angststörungen: so konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse keine einheitlichen Ergebnisse in Bezug auf eine Assoziation zwischen peripherer Zytokinkonzentration und generalisierter Angststörung gefunden werden (Costello et al., 2019).

Die Reduktion des pro-inflammatorischen Zytokins IL-1 $\beta$  durch die Intervention des HRV-Biofeedbacktrainings war dem Modell des inflammatorischen Reflexes nach über eine Aktivierung der parasympathischen Aktivität über den cholinergen antiinflammatorischen Weg zu erwarten (Borovikova et al., 2000; Lehrer et al., 2003; Lehrer et al., 2020; Oke und Tracey, 2008; Pavlov et al., 2018; Sloan et al., 2007; Tracey, 2002; Tracey, 2007; Vaschillo et al., 2006). Durch die Intervention des Biofeedbacktrainings sollte es dem Modell entsprechend zu einer Reduktion sowohl des pro-inflammatorischen IL-1 $\beta$  als auch der mittleren Herzfrequenz und zudem zu einer Erhöhung der HRV-Parameter kommen (Sloan et al., 2007; Tracey, 2002).

Im Einzelnen wurde in Bezug auf die HRV-Parameter eine Erhöhung der bei Panikstörung reduzierten, vagal-medierten RMSSD, SDNN und HF erwartet (Herhaus et al., 2022; Herhaus et al., 2023b; Xhyheri et al., 2012; Zhang et al., 2020). Ebenso sollte LF als Marker der generellen Aktivität des autonomen Nervensystems durch die Intervention ansteigen (Herhaus et al., 2022; Herhaus et al., 2023b; Xhyheri et al., 2012; Zhang et al., 2020). Den Erwartungen zugrunde liegt die Annahme einer reduzierten HRV bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, was, wie in Kapitel 1.4 dargestellt, insgesamt durch viele Arbeiten gut belegt ist und gilt sowohl für zeit- als auch für frequenzbasierte HRV-Werte, welche signifikant reduziert sein können (Chalmers et al., 2014; Friedman, 2007; Herhaus et al., 2023a; Petrowski et al., 2010; Won und Kim, 2020). Daher konnte der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Entwicklung der Parameter durch die Intervention liegen.

Sowohl SDNN als auch RMSSD erhöhten sich entsprechend der Erwartungen durch die Intervention signifikant. Wie durch die Erhöhung der LF ersichtlich konnte durch das HRV-Biofeedbacktraining eine Aktivierung des autonomen Nervensystems erreicht werden, wie es auch schon in anderen Studien beschrieben worden ist (Herhaus et al., 2022; Herhaus et al., 2023b). Zu beachten ist, dass die Entwicklungen der parasympathischen Parameter aufgrund der Art der Intervention hier von größerer Bedeutung sein mag (Chalmers et al., 2014). Dennoch unterstützt die signifikante Erhöhung der LF insgesamt die Hypothesen.

In Bezug auf die HF, die ein gut etablierter parasympathischer Parameter ist, hätte man eine Stärkung des parasympathischen Nervensystems, ausgedrückt durch eine signifikante Erhöhung, erwartet (Chalmers et al., 2014). Eine spekulative Stärkung der HF stünde dem Modell des inflammatorischen Reflexes nach im Einklang mit der angedeuteten mittleren Reduktion der IL-1 $\beta$  Konzentration der vorliegenden Arbeit. Dies ist allerdings nicht der Fall. Interessanterweise steht eine Reduktion der HF nach der Intervention auch im Gegensatz zur angenommenen bereits zu Beginn reduzierten HF bei Panikstörung: metaanalytisch konnte eine signifikante Reduktion der HF bei Panikstörung im Vergleich zu Gesunden ( $p = 0,030$ ) gezeigt werden (Chalmers et al., 2014). Zudem zeigt die RMSSD als ebenso etablierter parasympathischer Marker in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Erhöhung nach dem Training. Darüber hinaus sind hier die Korrelationen zwischen HF und RMSSD sowohl der Ausgangswerte als auch der Veränderungen signifikante und positiv ( $p$ 's jeweils  $\leq 0,001$ ). Daher ist

anzunehmen, dass hier der Parasympathikus abgebildet wurde. Insofern sind die Ergebnisse in Bezug auf die HF zwar unerwartet, aber nicht signifikant und müssen daher im Kontext der signifikanten Ergebnisse der übrigen HRV-Parameter bewertet werden. Hier ist insbesondere die oben dargestellte Erhöhung der RMSSD-Werte als parasympathischer Parameter interessant.

Die Funktion des Vagusnervs kann außer über die HRV auch über die Herzfrequenz oder die Erholung der Herzfrequenz gemessen werden (Laborde et al. 2017; Thayer und Lane, 2007). Die Beziehung der HRV zur Herzfrequenz konnte in verschiedenen Arbeiten beschrieben werden (Ackland et al., 2018; Monfredi et al., 2014). Daher erfolgte in der vorliegenden Arbeit auch eine Betrachtung der mittleren Herzfrequenz. Tatsächlich zeigten sich hier negative Korrelationen zu den HRV-Parametern in den Ausgangswerten, die im Hinblick auf die parasympathischen Parameter RMSSD und HF signifikant ausfallen (mittlere Herzfrequenz und RMSSD:  $r = -0,43$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $n = 30$ ; mittlere Herzfrequenz und HF:  $r = -0,37$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $n = 30$ ).

Die Verknüpfungen der einzelnen Parameter entsprechend dem Modell des inflammatorischen Reflexes wurden durch die Betrachtung der Korrelationen untersucht.

Die Korrelationen zwischen den Ausgangswerten der Interleukinkonzentration und der HRV-Parameter sind zwar größtenteils, wie erwartet, negativ, entsprechen aber insgesamt den heterogenen Ergebnissen der Literaturrecherche, denn sie zeigen keine Signifikanz. Hier ist vor allem eine Meta-Analyse interessant, in der für IL-1 ebenfalls keine negative Assoziation zur HRV nachgewiesen werden konnte (Williams et al., 2019). Für das ebenfalls pro-inflammatorische IL-6 allerdings scheint eine solche Assoziation vorzuliegen (Williams et al., 2019).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Korrelationen der Veränderungen in der vorliegenden Arbeit führte bei Patienten\*innen mit Hypertension ein HRV-Biofeedbacktraining über acht Wochen zu einer dem Modell des anti-inflammatorischen Reflexes entsprechenden inversen Assoziation zwischen der Veränderung der Konzentration des hochsensitiven pro-inflammatorischen C-reaktiven Proteins und der Veränderung der HF (Nolan et al., 2012). Panikstörung ist nachgewiesen mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Bandelow et al., 2017; Caldirola et al., 2016; Chalmers et al., 2014; Friedman, 2007; Hoge et al., 2009;). Darüber hinaus geht eine reduzierte vagale Aktivität mit einem erhöhten Risiko für

kardiovaskuläre Erkrankungen einher (Thayer und Lane, 2007). Daher wäre ein ähnliches Ergebnis auch bei Betrachtung eines anderen etablierten inflammatorischen Markers, wie hier des IL-1 $\beta$ , der zudem auch bei der Entwicklung kardialer Erkrankungen eine Rolle spielt, erwartbar gewesen (Bartekova et al., 2018).

Die dargestellten Ergebnisse sollten entsprechend der in Kapitel 1.4 erläuterten Zusammenhänge ebenso einen positiven Einfluss auf die Symptomschwere der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie haben, die nun im Folgenden dargestellt wird. In Meta-Analysen konnte bereits eine Verbesserung von Symptomen wie Angst und Depressivität durch ein HRV-Biofeedback gezeigt werden (Goessl et al., 2017; Lehrer et al., 2020; Wheat und Larkin, 2010).

Die Assoziation der IL-1 $\beta$  Konzentration mit der Symptomschwere bei Panikstörung scheint gut belegt zu sein (Strawn et al., 2018; Vollmer et al., 2016). Neu in der vorliegenden Arbeit ist soweit bekannt die Betrachtung der Symptomschwere im Rahmen der HRV-Biofeedbackintervention zusammen mit der Entwicklung der IL-1 $\beta$  Konzentration und der HRV-Parameter. Allerdings konnten die in der Literatur berichteten Assoziationen zwischen Symptomschwere und Zytokinkonzentration in der vorliegenden Arbeit für die Ausgangswerte nicht nachgewiesen werden. Auch der Zusammenhang zwischen den Symptomen einer Panikstörung und der Ausprägung der HRV-Parameter scheint gut belegt zu sein (Friedman, 2007; Goessl et al., 2017, Wheat und Larkin, 2010). Dies konnte jedoch ebenso in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

### 4.3 Grenzen und Chancen

In Anbetracht der Ergebnisse stellt sich nun die Frage, ob das HRV-Biofeedbacktraining im vorliegenden Fall einen signifikanten reduzierenden Effekt der pro-inflammatorischen Zytokinkonzentration hätte zeigen können, wenn die Anzahl der Probanden\*innen mit höherer IL-1 $\beta$  Ausgangskonzentration größer gewesen wäre. Für künftige Untersuchungen könnte dafür eine Untergrenze der Ausgangskonzentration vor Beginn des Trainings definiert und zu den Einschlusskriterien hinzugefügt werden, um eine mögliche signifikante Reduktion der Konzentration durch die Intervention sichtbar zu machen. Dafür wäre eine Blutentnahme bereits im Rahmen der Rekrutierung der Probanden\*innen notwendig. Dies könnte insbesondere daher interessant sein, da sich im t-Test für die acht Patienten\*innen mit über der detektierbaren Konzentrationsschwelle liegenden Werten zwar ein nicht signifikantes Ergebnis findet, dieses aber aufgrund der gerichteten Hypothese und der damit einhergehenden Halbierung des p-Wertes in der Beurteilung als knappe Verfehlung der Signifikanz angesehen werden kann.

Somit könnte eine größere Stichprobe mit Patienten\*innen mit höherer pro-inflammatorischer Ausgangskonzentration einen möglichen signifikanten Effekt nach Absolvierung des HRV-Biofeedbacktrainings aufzeigen. Weiterhin könnte man in künftigen Untersuchungen zu mehr als zwei Zeitpunkten die Serumkonzentration kontrollieren, um ein genaueres Verständnis über die Entwicklung des Inflammationsmarkers über die Zeit der Intervention zu erlangen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Ausgangskonzentration vor Beginn der Trainingseinheiten und die Konzentration nach Abschluss aller Trainingseinheiten untersucht. Im Gegensatz dazu wurden die HRV-Parameter zur jeder Trainingseinheit erhoben, sodass man deren Verlauf über die Zeit nachverfolgen kann (siehe Abbildung 2: Verlauf RMSSD). Hier besteht die Chance für weiteren Erkenntnisgewinn in zukünftigen Untersuchungen, auch im Hinblick auf die Assoziation zwischen HRV-Parametern und Zytokinkonzentration zu einzelnen Zeitpunkten während der Intervention. Allerdings müsste auch hier die Bereitschaft der Interessenten zur mehrfachen peripher venösen Blutentnahme im Vorfeld der Teilnahme abgefragt werden.

Ein zusätzlicher Ansatzpunkt für eine weiterführende Untersuchung der Zytokinkonzentration könnte in einem Studiendesign mit zwei verschiedenen Patientengruppen liegen. Es gibt in der Literatur Hinweise darauf, dass beim Vorliegen

einer Agoraphobie im Vergleich zu Gesunden das C-reaktive Protein oder der TNF- $\alpha$  dauerhaft erhöht sein können (Wagner et al., 2015: C-reaktives Protein:  $p = 0,007$  und TNF- $\alpha$ :  $p = 0,042$  nach im Mittel 5,5 +/- 0,4 Jahren verglichen mit einer Ausgangskonzentration; Won und Kim, 2020). Im Gegensatz hierzu unterschieden sich die Konzentrationen an IL-1 $\beta$  und IL-6 im follow-up-Termin einer populationsbasierten prospektiven Studie nicht zwischen den Teilnehmenden mit Agoraphobie und den Gesunden (Wagner et al., 2015). Die Patienten\*innen in der vorliegenden Arbeit erfüllten das Einschlusskriterium einer diagnostizierten Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie. Es nahmen  $n = 15$  Teilnehmer\*innen mit und  $n = 16$  Teilnehmer\*innen ohne Agoraphobie teil. Das Verhältnis ist daher nahezu ausgeglichen (Panikstörung mit Agoraphobie 48,4%, Panikstörung ohne Agoraphobie 51,6%). Jedoch könnte ein Untersuchungsdesign orientiert am Kriterium Vorliegen einer Agoraphobie ja/nein weitere Erkenntnisse in Bezug auf die IL-1 $\beta$  Konzentration geben und ein möglicherweise signifikantes Ergebnis der Intervention aufzeigen. Hierzu bräuchte es allerdings jeweils größere Stichprobengrößen als die hier vorliegenden.

Da bei den meisten Teilnehmenden die Ausgangskonzentration kleiner/gleich 0,16 pg/ml betrug, stellt sich darüber hinaus die interessante Frage nach dem Vorliegen eines niedrig-gradigen Entzündungszustands. Chronische niedrig-gradige Entzündungszustände können bei chronischem psychosozialen Stress durch beispielsweise psychische oder somatische Krankheiten, Arbeitslosigkeit oder Burnout vorliegen (Hoge et al., 2009; Rohleder, 2014; Wagner et al., 2015). Hoge et al. (2009) konnten durch ihre Ergebnisse auf eine generalisierte Inflammation bei Patienten\*innen mit Panikstörung schließen. In der Literatur wurde die niedrig-gradige chronische Entzündung durch Vergleiche der Konzentration verschiedener Inflammationsmarker von Patientengruppen mit gesunden Kontrollgruppen definiert (Hoge et al., 2009; Rohleder, 2014; Wagner et al., 2015). Daher könnte weiterführend der Vergleich der Ausgangskonzentration der Patienten\*innen mit der einer gesunden Kontrollgruppe erfolgen. Dies hätte allerdings den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschritten, der Fokus lag hier auf der Entwicklung der Konzentration eines Zytokins, was der Fragestellung entsprach. Bei Untersuchung eines generellen Entzündungszustands hätten weitere pro-inflammatorische Entzündungsparameter betrachtet werden müssen. Hierfür bieten sich beispielsweise IL-6 oder TNF- $\alpha$  an, zu

denen es vielfach Studien gibt, die eine Assoziation zur Panikstörung aufzeigen (Hoge et al., 2009; Won und Kim, 2020).

Bei Betrachtung der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die HRV sollte beachtet werden, dass sie auf vielfältige Weise beeinflussbar ist (Baron und Wasner 2005; Barutcu et al., 2005; Buchheit et al., 2005; Friedman, 2007; Goldsmith et al., 1997; Kuch et al., 2001; Siepman et al., 2005). So reduziert sich die HRV mit zunehmendem Lebensalter (Bandelow et al., 2017). Diesem Umstand wird in der vorliegenden Arbeit durch das Einschlusskriterium Alter, das zwischen 18 und 65 Jahren liegen konnte, Rechnung getragen. Der Mittelwert des Alters der Teilnehmenden liegt bei 35,65 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,90 Jahren. Die jüngste Teilnehmerin war 19 Jahre alt zum Zeitpunkt T1, die älteste 64 Jahre. Neben dem Alter ist auch das Geschlecht eine potenziell konfundierende Variable im Hinblick auf die Interpretation der Funktion des autonomen Nervensystems (Li et al., 2019). Frauen haben tendenziell eine größere HF und geringere LF als Männer (Li et al., 2019). Mit steigendem Alter sei dieser Geschlechtsunterschied allerdings weniger offensichtlich (Li et al., 2019). Es nahmen 20 Frauen (64,5 %) und 11 Männer (35,5 %) an der vorliegenden Arbeit teil. Dies steht im Kontext zu der in dem Krankheitsbild bei Frauen erhöhten Prävalenz (Bouton et al., 2001; Somers et al., 2006). Hier wäre es weiterführend interessant gewesen zu untersuchen, ob es zudem eine größere Bereitschaft der weiblichen Betroffenen gab, an derartigen Untersuchungen, die sich mit dem Thema Gesundheit auseinandersetzen, teilzunehmen. Dennoch könnte man künftig die Verteilung dieser Variablen weiter optimieren. Insgesamt gesehen führte die Rekrutierung der Probanden\*innen durch Flyer an öffentlichen Plätzen jedoch zu einer guten Verteilung von den potenziell konfundierenden Variablen Alter, Geschlecht und Vorliegen einer Agoraphobie in der Stichprobe.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist das Erfassen der HRV sowohl mit zeitbasierten als auch frequenzbasierten Parametern, was eine möglichst umfassende Darstellung dieser Variablen ermöglichen sollte. Daher wurden auch Artefakte oder ektope Herzschläge in der Sichtung der Aufzeichnungen entweder durch technische Filter oder manuell nach definierten Kriterien entfernt. Die Korrektur von HRV-Daten durch Entfernung von solchen Artefakten ist erprobt und scheint für die zeitbasierte Messung der HRV gut zu funktionieren (Rincon Soler et al., 2018). Auch in der vorliegenden Arbeit konnten signifikante Ergebnisse der SDNN und RMSSD gefunden werden.

Allerdings ist diese Korrektur im Hinblick auf frequenzbasierte HRV-Parameter als kritisch zu bewerten (Rincon Soler et al., 2018). So ist bei der Nutzung der HRV als Parameter für das autonome Nervensystem zwar auf eine Korrektur der Herzfrequenz zu achten (Monfredi et al., 2014). Jedoch beeinflusst die Herzfrequenz die HRV maßgeblich, sodass eine Korrektur die Interpretation auch erschweren kann (Monfredi et al., 2014).

Im Verlauf der Datenanalyse zeigte sich, dass sich die verwertbaren Daten teilweise aufgrund von technisch nicht aufgezeichneten Werten der HRV oder Nichtauskunft der Probanden\*innen bei bestimmten Fragestellungen reduzierten. Ersichtlich ist dies unter anderem in der Entwicklung der RMSSD über die einzelnen Sitzungen (siehe Abbildung 2). Hier liegen zum Zeitpunkt T5 sogar nur von  $n = 25$  Probanden\*innen Werte vor. Zudem liegt die maximale Größe der Gruppe mit verwertbaren HRV-Werten bei  $n = 30$  in der Ruhebedingung. Trotz Testung der technischen Ausrüstung vor jeder Trainingseinheit und Aufzeichnung und gewissenhaftem Umgang damit kam es dennoch zu diesen Aufzeichnungsausfällen.

Ein wichtiger Aspekt im Hinblick auf die Symptomschwere sind die betrachteten Korrelationen. Anzumerken ist hier, dass in Bezug auf die Symptomschwere und deren Korrelationen mittels Selbstauskunft gemessene Werte zusammen mit den mithilfe von objektiven, technischen Verfahren gemessenen HRV-Parametern betrachtet werden. Es könnte sein, dass es trotz Verwendung etablierter und standardisierter Fragebogen (siehe Kapitel 2.5) zu Verzerrungen beispielsweise aufgrund des Phänomens der sozialen Erwünschtheit und daher zu den dargelegten heterogenen Ergebnissen in Bezug auf die Korrelationen gekommen sein könnte (Bispo Junior, 2022). Allerdings liegt insgesamt gesehen eine meist signifikante Reduktion der Symptomschwere über alle Teilnehmenden vor. Wahrscheinlicher ist daher, dass die Fragebogen jeweils valide Werte liefern, in den meisten Fällen sogar höchstsignifikant ( $p$ 's  $\leq 0,001$ , ausgenommen ASI:  $p \leq 0,05$ ).

Insgesamt deuten die dargestellten Ergebnisse der Korrelationen darauf hin, dass die Entwicklung der angstbezogenen Symptomatik unabhängig von der der IL-1 $\beta$  Konzentration und der HRV-Parameter erfolgte. Daher kann hier keine eindeutige Unterstützung der Hypothese in Bezug auf die Symptomschwere angenommen werden. Da hier soweit bekannt erstmalig diese Zusammenhänge im Rahmen eines HRV-Biofeedbacktrainings untersucht wurden, besteht die Chance künftig durch

größere Stichproben entsprechende Effekte nachweisen zu können, die sich in Ansätzen bei Betrachtung der einzelnen Parameter bereits hier andeuten. Dies erscheint auch deshalb wahrscheinlich, da die Reduktion der Symptomschwere an sich in allen abgefragten Bereichen, bis auf den STAI, signifikant und in den meisten Fällen mit einer mittleren Effektgröße gelang.

Auch die Betrachtung des Untersuchungsaufbaus zeigt Ansatzmöglichkeiten für weitere Untersuchungen auf: die Untersuchung entsprach einem Ein-Gruppen-Prä-Post-Design. Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie durchliefen ein HRV-Biofeedbacktraining über fünf Wochen mit jeweils zwei standardisierten Sitzungen pro Woche in standardisierter Umgebung. Zwischen den Sitzungen erfolgte ein selbstständiges Atemtraining zuhause. Die interessierenden Variablen waren die Entwicklung der IL-1 $\beta$  Konzentration, der HRV-Parameter und der Symptomschwere. Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die strenge Einhaltung der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2). Hierdurch konnte eine Konfundierung der Parameter weitgehend ausgeschlossen werden, was die Interpretation der Ergebnisse erleichtert. Des Weiteren sah das Design für jede Sitzung ein Protokoll vor, das weitestgehend eingehalten wurde. Störungen durch beispielsweise von den Probanden\*innen mitgeführte Mobilgeräte wurden entsprechend in den Protokollen festgehalten, hatten aber, da sie nicht während den Aufzeichnungen an sich auftraten, keine Auswirkungen auf die Aufzeichnung der Daten jener Personen.

Allerdings kann die vorliegende Arbeit keine Aussage bezüglich einer möglichen reduzierten HRV vor dem Biofeedbacktraining im Vergleich mit einer Kontrollgruppe treffen. Gleiches gilt für die IL-1 $\beta$  Ausgangskonzentration. Jedoch bezieht sich die Fragestellung auf die Entwicklung der einzelnen Parameter durch das HRV-Biofeedbacktraining, sodass das gewählte Ein-Gruppen-Prä-Post-Design passend ist. Für künftige Arbeiten besteht die Chance einen weiteren Erkenntnisgewinn durch Vergleich der Gruppe der Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie mit einer Kontrollgruppe vor Durchführung einer Intervention zu erlangen.

Ein Schwachpunkt des Designs mag in dem Atemtraining der Probanden\*innen zwischen den Interventionen zuhause liegen. Hier erfolgte weder eine Sammlung der physiologischen Daten noch eine objektive Kontrolle der Genauigkeit der Atmung entsprechend dem vorgegebenen Takt. Da dies unterstützend zu den Trainingseinheiten vor Ort stattfand, erfüllte es dennoch seine Aufgabe.

Im Vergleich mit anderen Studien war die Zeitspanne der Intervention, die aus zehn HRV-Biofeedbacktrainingseinheiten verteilt auf fünf Wochen bestand, kürzer: so stiegen die HRV-Parameter nach zehn wöchentlichen Sitzungen HRV-Biofeedbacktraining kombiniert mit mindestens zwei täglichen Übungen bei Patienten\*innen mit Depression (Karavidas et al., 2007). Ähnliches wurde für Patienten\*innen mit Fibromyalgie berichtet (Hassett et al., 2007). Nach acht wöchentlichen HRV-Biofeedbacktrainingseinheiten kombiniert mit einem zweimal täglich selbstständig durchgeführten Atemtraining und psychotherapeutischer Behandlung stiegen bei Patienten\*innen mit posttraumatischer Belastungsstörung die HRV-Parameter an (Tan et al., 2011). Ebenso kam es zu einer Verbesserung der Symptomatik (Tan et al., 2011). Allerdings war die Anzahl der Trainingseinheiten der vorliegenden Arbeit vergleichbar oder größer (Hassett et al., 2007; Karavidas et al., 2007; Nolan et al., 2012; Siepmann et al., 2008; Tan et al., 2011). In einer Meta-Analyse fand sich kein signifikanter Unterschied für die Anzahl der Trainingseinheiten (Lehrer et al., 2020). Insofern scheinen zehn Sitzungen zu fünf Terminen eine gut erprobte und ökonomisch sinnvolle Wahl zu sein. Dies bestätigte sich ungeplant mit dem Einsetzen der SARS-CoV-2-Pandemie während des Zeitraums der Datenerhebung und den damit einhergehenden Restriktionen.

Im Hinblick auf die Stabilität der Ergebnisse hätte zudem eine zeitlich versetzte Kontrolle nach allen Trainingseinheiten sicherlich weitere Erkenntnisse geliefert. In der Literatur wurde sowohl von über die Zeit stabilen Effekten eines HRV-Biofeedbacktrainings als auch über flüchtige Effekte berichtet (Hassett et al., 2007; Wheat und Larkin, 2010). Eine solche Betrachtung hätte jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschritten.

Die Wahl der zeitlichen Gestaltung der Untersuchung erfolgte orientiert an der Fragestellung. So gibt es zwar Hinweise darauf, dass die Reduktion der HRV bei Patienten\*innen mit Panikstörung während des Schlafs deutlicher sichtbar ist als im Tagesverlauf (Li et al., 2019; Zhang et al., 2020). Die Patienten\*innen scheinen in Bezug auf die LF während des Schlafs höhere Werte als Gesunde zu haben, wohingegen die LF tagsüber und im Durchschnitt über eine 20 Stunden Messung ähnlich zwischen diesen Gruppen ist (Li et al., 2019). Daher könnte eine interessante Möglichkeit der Datensammlung darin bestehen, die HRV-Parameter über einen längeren Zeitraum beziehungsweise über 24 Stunden aufzuzeichnen, um eine stabile

Darstellung der HRV-Parameter zu gewährleisten. Hierfür könnten die Probanden\*innen tragbare Aufzeichnungsgeräte tragen. Um dynamische Unterschiede in der HRV adäquat abbilden zu können eignet sich jedoch die Aufzeichnung der HRV über einen kürzeren Zeitraum (Li et al., 2019). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit eine entsprechende Gestaltung der Trainingseinheiten und Datensammlung während der Intervention gewählt. Zudem fanden die wöchentlichen Aufzeichnungen in einem standardisierten räumlichen Setting und gemäß einem festgelegten Protokoll statt. Allerdings gab es Unterschiede zwischen den Probanden\*innen in Bezug auf die Tageszeit der Aufzeichnung. So fanden die Termine teils morgens, teils nachmittags oder abends statt, entsprechend den zeitlichen Ressourcen der Teilnehmenden. Auch die Aufzeichnungen einer Person könnten daher durch tagesbedingte Schwankungen der HRV konfundiert worden sein (Zhang et al., 2020). Für künftige Untersuchungen könnte man die Untersuchungsbedingungen, soweit es organisatorisch möglich ist, auch im Hinblick auf die zeitliche Terminierung standardisieren. Die Heterogenität der Studienergebnisse in Bezug auf die HRV kann teilweise durch die unterschiedliche Berücksichtigung möglicher konfundierender Variablen erklärt werden (Li et al., 2019; Zhang et al., 2020). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit versucht eine möglichst standardisierte Durchführung zu gewährleisten, die jedoch die angesprochenen Einschränkungen aufweist.

Um die maximale Konzentration während der einzelnen Aufzeichnungen zu gewährleisten, waren die Probanden\*innen währenddessen allein im Untersuchungsraum. Zuvor waren sie jeweils über den Ablauf der einzelnen Bedingungen (Ruhe- und Taktbedingung und HRV-Biofeedbacktraining) ausführlich informiert worden. Bei möglichen Fragen oder gewünschter Hilfestellung war eine schnelle Kontaktaufnahme zur Untersuchungsleitung jedoch jederzeit schnell möglich. Allerdings konnte so nicht sichergestellt werden, dass das gewünschte Verhalten, wie beispielsweise das Einnehmen einer möglichst bewegungsarmen und entspannten Sitzposition, über die gesamte Dauer der Aufzeichnung gezeigt wurde. In der Datenauswertung zeigten manche EKG-Kurven vermehrt Artefakte, die auf eine körperliche Unruhe als möglicherweise konfundierenden Faktor schließen lassen könnten (Bandelow et al., 2017; Li et al., 2019). Dies ließ sich zugunsten der Schaffung eines möglichst ablenkungsarmen Settings allerdings nicht vermeiden.

Die venöse Blutentnahme erfolgte standardisiert und unter hygienischen Bedingungen. Zudem fand sie jeweils zu Beginn der Sitzungen T1 und T10 statt, sodass Teilnehmende, die möglicherweise eine Nervosität hiervor empfanden, dieses Ereignis schnell hinter sich hatten. Danach füllten sie die Fragebogen aus, sodass es höchstwahrscheinlich nicht zu einer Konfundierung der HRV-Parameter, wie oben dargestellt, während der sich anschließenden Aufzeichnung gekommen sein kann. Des Weiteren begannen die Aufzeichnungen mit der Ruhebedingung, in der ein Fischfilm mit beruhigender Musik gezeigt wurde, wodurch die Ruhewerte der HRV-Parameter unabhängig von Erwartungsängsten oder Grübeleien bezüglich des anstehenden Trainings gemessen werden sollten (Piferi et al., 2000). Für die Vergleichbarkeit der HRV-Parameter in der Trainingssituation mit den individuellen Ruhewerten der Person war die Ruhebedingung daher unbedingt erforderlich. Auf eine Vorgabe der Atemfrequenz wurde hier verzichtet, da hierdurch eine Maximierung der HRV-Parameter erreicht hätte werden können, was nicht den Ruhewerten entsprochen hätte (Vaschillo et al., 2006; Ziemssen et al., 2002). Hierfür waren die sich daran anschließende Taktatmungseinheit und die Trainingseinheiten vorgesehen. Insgesamt konnten auf diese Weise möglichst ideale Bedingungen für die Datenaufzeichnung und die sich anschließende Interpretation geschaffen werden. Durch einen technischen Fehler liegen allerdings nur von  $n = 30$  Personen die HRV-Ruhewerte vor. Jedoch gelang insgesamt durch die Ruhebedingung eine sinnvolle Interpretation der Entwicklung der HRV-Parameter.

Für die Interpretation der HRV-Variablen ist es weiterhin entscheidend, dass ein kardialer Sinusrhythmus vorliegt (Bandelow et al., 2017). Daher waren die regelmäßige Einnahme von auf die Herzfrequenz einwirkenden Medikamenten sowie das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen oder durch Herzschrittmacher vorgegebene Rhythmen in den Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die Aufzeichnung der Herzfrequenzkurve erfolgte zudem direkt durch eine thorakale EKG-Ableitung. Das Anbringen der Elektroden erfolgte standardisiert und nach vorheriger Einweisung durch erfahrenes medizinisches Fachpersonal. Hierdurch konnten Abweichungen vom Sinusrhythmus wie beispielsweise Extrasystolen direkt am Entstehungsort identifiziert und bei der Datenauswertung entsprechend berücksichtigt werden. Die physiologische respiratorische Sinusarrhythmie sollte im Hinblick auf den kardialen Vagustonus im Kontext anderer respiratorischer Parameter wie der Atemfrequenz betrachtet werden (Grossman und Taylor, 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde durch den auf dem

Bildschirm während der Trainingseinheiten abgebildeten Atembalken die, zuvor über die Taktatmungseinheit vorgegebene, Atemfrequenz beibehalten. Hier gaben einige Probanden\*innen an, dass die vorgegebenen Zeiten für Inspiration (fünf Sekunden) und Expiration (fünf Sekunden) schwer einzuhalten seien. Für die meisten war die Atemfrequenz jedoch realisierbar, sodass gute Bedingungen für eine Maximierung der HRV-Parameter geschaffen werden konnten (Ziemssen et al., 2002). Zudem wurden die Probanden\*innen angewiesen in einer ruhigen und entspannten Körperhaltung vor dem Bildschirm Platz zu nehmen, sodass eine möglichst bewegungsarme Aufzeichnung möglich war. Hierdurch wurde eine standardisierte Situation erschaffen, um die weiter oben dargestellten respiratorischen Einflüsse auf die HRV-Parameter weitgehend stabil zu halten.

Weitere mögliche Einflussfaktoren wie die Raumtemperatur und das räumliche Setting wurden über alle Trainingseinheiten hinweg konstant gehalten, um auf diese Weise diese sonst möglicherweise konfundierenden Variablen in Bezug auf die HRV zu standardisieren (Li et al., 2019). Abweichungen in der räumlichen Gestaltung ergaben sich durch das Aufkommen der SARS-CoV-2-Pandemie, die die in Kapitel 2 beschriebenen baulichen Änderungen erforderlich machte. Neben der Nutzung der HRV als parasympathischen Parameter wurde darauf hingewiesen, dass alternativ eine Messung der HRV-unabhängigen Erholung der Herzfrequenz erfolgen kann (Ackland et al., 2018). Eine verzögerte Erholung der Herzfrequenz nach einer kardiopulmonalen Trainingseinheit war mit Parametern einer systemischen Entzündungsreaktion assoziiert (Ackland et al., 2018). Hier liegt möglicherweise eine Chance für zukünftige Untersuchungen, um den Zusammenhang zwischen autonomer Dysfunktion und systemischer Inflammation methodisch weitergehend zu untersuchen.

Es nahmen  $n = 31$  Probanden\*innen an den Untersuchungen teil. Geplant war eine Gruppengröße von  $n = 33$  Personen. Hierdurch sollte bei einseitiger Testung und Annahme einer mittleren Effektgröße die Erfassung der Veränderungen der Parameter durch das HRV-Biofeedbacktraining sichergestellt werden (Bortz und Döring, 2006). Allerdings durchliefen nicht alle Probanden\*innen das gesamte Design. Als Gründe hierfür wurden unter anderem die als zu lang empfundene Zeitspanne der Trainingseinheiten angegeben, familiäre Gründe oder verlorenes Interesse an der Teilnahme. Um das Interesse an der Teilnahme aufrecht zu halten, war der Erhalt von

50 Euro nach Teilnahme an allen Trainingseinheiten geplant und den Teilnehmenden vor Beginn bekannt. Dies schien stellte neben dem HRV-Biofeedbacktraining an sich für die meisten Teilnehmenden einen ausreichenden Anreiz darzustellen, um alle Einheiten zu durchlaufen. Allerdings ist anzumerken, dass aufgrund der besonderen Situation durch Einsetzen der SARS-CoV-2-Pandemie und den zeitlichen Verzögerungen hierdurch eine Gruppengröße von  $n = 31$  unter diesen Umständen als zufrieden stellend zu bewerten ist. Dennoch könnten, auch angesichts der fehlenden Signifikanz der reduzierten IL-1 $\beta$  Konzentration nach dem HRV-Biofeedbacktraining, künftige Untersuchungen eine größere Stichprobe betrachten.

Im Hinblick auf die Erfassung von Merkmalen der Teilnehmenden wie Rauchen und BMI vor Beginn der ersten Trainingseinheit fällt eine eingeschränkte Auskunftsbereitschaft auf. Zum BMI machten beispielsweise nur 29 Personen Angaben. Hier könnte die soziale Erwünschtheit einen Einfluss auf die Auskunftsbereitschaft gehabt haben, was die Interpretation der Daten erschweren könnte (Bispo Junior, 2022). Eventuell könnte man dem entgegenwirken, indem man die Sinnhaftigkeit dieser Variablen im Rahmen der allgemeinen Einweisung in den Untersuchungsablauf noch ausführlicher darstellt (Bispo Junior, 2022). So könnte es den Teilnehmenden leichter fallen eine Aussage zu treffen, wenn sie ihre Angabe in den inhaltlichen Kontext, in diesem Falle der Interpretation der HRV-Parameter, einordnen könnten (Bispo Junior, 2022). Eine Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der Durchführung des SKID-I durch geschultes Personal unter Supervision von erfahrenen Therapeuten (Wittchen et al., 1997). Dies fand vor der Teilnahme im Rahmen der Rekrutierung statt. Dadurch konnten die Probanden\*innen durch ein Interview teilstandardisiert diagnostisch erfasst werden (Wittchen et al., 1997). Mit den in Kapitel 2.5 vorgestellten ACQ, ASI, BDI, BSQ, MI allein, MI begleitet, PAS und STAI wurden etablierte Fragebogen zur Selbstauskunft zur Feststellung der Symptomschwere verwendet. Die Zeit, die die Probanden\*innen hierfür benötigten variierte stark. Allerdings wurden angesichts der weitgehenden Vollständigkeit der Daten die Bögen gewissenhaft ausgefüllt. Dies ermöglicht eine gute Interpretation der Ergebnisse. Daher erscheint es sinnvoll, den Probanden\*innen die individuelle Zeit zuzugestehen, die nötig ist, um die Fragebogen zu beantworten.

#### 4.4 Klinische Implikationen

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit bestehen in der nicht signifikanten mittleren Reduktion der pro-inflammatorischen IL-1 $\beta$  Konzentration, der signifikanten Erhöhung der SDNN und RMSSD sowie den signifikanten Korrelationen dieser Veränderungen. Dies konnte soweit bekannt erstmalig bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie durch ein HRV-Biofeedbacktraining aufgezeigt werden und entspricht dem Modell des inflammatorischen Reflexes (Borovikova et al., 2000; Lu et al., 2014; Oke und Tracey, 2008; Padgett und Glaser, 2003; Pavlov et al., 2018; Wang et al., 2003; Won und Kim, 2020). In Anbetracht der Prävalenz der Angststörungen und Komorbidität mit anderen psychischen, wie auch somatischen Krankheiten, wie zum Beispiel den ebenfalls hochprävalenten kardiovaskulären Erkrankungen und insbesondere auch der Assoziation zu kardiovaskulär bedingter Mortalität zeigt sich die Wichtigkeit einer erfolgreichen therapeutischen Intervention bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie (Bandelow et al., 2017; Chalmers et al., 2014; Wittchen et al., 2011). Dies ist auch im Hinblick auf die Zeitspanne, die zwischen Beginn der Erkrankung und Beginn einer Therapie oder Diagnose vergeht und zwischen fünf bis zehn Jahren liegen kann, ein wichtiger Aspekt für die Lebensqualität und das Überleben dieser Patienten\*innen (Bartekova et al., 2018; Caldirola et al., 2016; Chalmers et al., 2014; Friedman, 2007; Thayer und Lane, 2007; Wittchen et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte HRV-Biofeedback als mögliche therapeutische Intervention bei dieser Patientengruppe weiter unterstützt werden, auch wenn es weitere Untersuchungen des Zusammenspiels von Immunsystem, parasympathischem Nervensystem und Symptomatik braucht.

## **5 Zusammenfassung**

### **Theorie**

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie wurde mit einem chronischen Entzündungsgeschehen und einer erhöhten Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen in Verbindung gebracht. Dem Modell des inflammatorischen Reflexes nach kann über die Modulation des Parasympathikus Einfluss auf die Zytokinkonzentration genommen werden. Über ein HRV-Biofeedbacktraining kann die parasympathische Aktivität gesteigert werden.

### **Fragestellung**

Es wurde die Auswirkung eines HRV-Biofeedbacktrainings auf die pro-inflammatorische Zytokinkonzentration des IL-1 $\beta$  in peripher entnommenen venösen Blutproben bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie untersucht. Erwartet wurde eine messbare signifikante Reduktion der Konzentration nach Abschluss aller Trainingseinheiten. Dies sollte über eine durch das HRV-Biofeedbacktraining gesteuerte Vagusnervstimulation erreicht werden. Hier wurde eine Erhöhung der HRV-Parameter sowie eine Reduktion der Symptomschwere der Panikstörung erwartet.

### **Methode**

In einem Ein-Gruppen-Prä-Post Design mit  $n = 31$  Teilnehmenden wurde die Entwicklung der peripher venösen IL-1 $\beta$  Konzentration, der HRV-Parameter sowie der Symptomschwere nach Absolvierung eines fünf-wöchigen HRV-Biofeedbacktrainings bestehend aus zehn Sitzungen untersucht. Die Datenerhebung fand nach einem standardisierten Protokoll statt. Gemessen wurden, neben der IL-1 $\beta$  Konzentration, die mittlere Herzfrequenz, RMSSD, SDNN, LF und HF. Die verwendeten Fragebogen zur Erfassung der Symptomschwere waren der ACQ, ASI, BDI, BSQ, MI allein, MI begleitet, PAS und STAI. Zur Berechnung wurden t-Tests für verbundene Stichproben sowie eine ANOVA mit Messwiederholung genutzt.

## Ergebnisse

Zusammenfassend konnte durch das HRV-Biofeedbacktraining eine im Mittel reduzierte IL-1 $\beta$  Konzentration erreicht werden, die jedoch nicht signifikant war ( $t(30) = 1,55, p = 0,132$ ). Die RMSSD ( $t(29) = -2,17, p \leq 0,05, d = -0,40$ ), SDNN ( $t(29) = -3,65, p \leq 0,001, d = -0,67$ ) und LF ( $t(29) = -3,22, p \leq 0,01, d = -0,59$ ) der Teilnehmenden konnten signifikant erhöht werden. Der Zeiteffekt im Hinblick auf die RMSSD ist auch signifikant ( $F(10, 54) = 4,924, p \leq 0,001, \eta^2 = 0,190$ ). Die Korrelationen der Veränderung der IL-1 $\beta$  Konzentration und der der SDNN ( $r = 0,52, p \leq 0,01, n = 30$ ) und der RMSSD ( $r = 0,42, p \leq 0,05, n = 30$ ) sind jeweils signifikant. Die Symptomschwere reduzierte sich signifikant, mit Ausnahme des Gesamtwertes des STAI.

## Diskussion

Die Ergebnisse deuten auf eine Beeinflussung eines pro-inflammatorischen Zytokins und des autonomen Nervensystems bei Patienten\*innen mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie durch ein HRV-Biofeedbacktraining entsprechend dem Modell des anti-inflammatorischen Reflexes hin. Dies ist des Weiteren bedeutend, da Panikstörung in der Literatur mit den hoch prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. HRV-Biofeedback könnte daher eine nicht-invasive und nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeit zur Beeinflussung der Morbidität und Mortalität der Panikstörung darstellen. Es benötigt weitere Forschung in diesem Gebiet, um die Beeinflussung der Immunantwort über eine Modulation des autonomen Nervensystems in ihrer Komplexität zu untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

Abbas A K, Murphy K M, Sher A (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383 (6603): 787-793. doi: 10.1038/383787a0.

Ackland G L, Minto G, Clark M, Whittle J, Stephens R C M, Owen T, Prabhu P, del Arroyo A G (2018). Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: a multi-center, blinded observational cohort study. *Brain, Behavior, and Immunity* 67: 47-53. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.010.

Akira S, Takeda K, Kaisho T (2001). Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunology* 2 (8): 675-680. doi: 10.1038/90609.

Archer J, Bower P, Gilbody S, Lovell K, Richards D, Gask L, Dickens C, Coventry P (2012). Collaborative care for depression and anxiety problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (CD006525). doi: 10.1002/14651858.CD006525.pub2.

Bandelow B (1997). *Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)*. Göttingen: Hogrefe.

Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain S R, Cinosi E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grünblatt E, Jareman M, Kim Y-K, Maron E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Ströhle A, Thibaut F, Vaghix M M, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzger P, Riederer P (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *The World Journal of Biological Psychiatry* 18 (3): 162-214. doi: 10.1080/15622975.2016.1190867.

Bandelow B, Aden I, Alpers G W, Benecke A, Benecke C, Deckert J, Domschke K, Eckhardt-Henn A, Geiser F, Gerlach A L, Harfst T, Hau S, Hoffmann S, Hoyer J, Hunger-Schoppe C, Kellner M, Köllner V, Kopp I B, Langs G, Liebeck H, Matzat J, Ohly M, Rüdell H P, Rudolf S, Scheufele E, Simon R, Staats H, Ströhle A, Waldherr B, Wedekind D, Werner A M, Wiltink J, Wolters J P, Zwanzger P, Beutel M E (2021). *Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2*, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin [Internet]. Stand 06.04.2021, gültig

bis 05.04.2026 [Abrufdatum 05.08.2021 um 12.23 Uhr]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html>

Banks W A, Farr S A, Morley J E (2002-03). Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation* 10 (6): 319-327. doi: 10.1159/000071472.

Baron R, Wasner G (2005). Herzfrequenzvariabilität. In Buchner H, Noth J (Hrsg.) *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendung*: 176-179. Stuttgart: Thieme.

Bartekova M, radosinska J, Jelemensky M, Dhalla N S (2018). Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Failure Reviews* 23 (5): 733-758. doi: 10.1007/s10741-018-9716-x.

Barutcu I, Esen A M, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen O B, Basaran Y (2005). Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 10 (3): 324-329. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.00636.x.

Belem da Silva C T, de Abreu Costa M, Bortoluzzi A, Pfaffenseller B, Vedana F, Kapczinski F, Manfro G G (2017). Cytokine levels in panic disorder: evidence for a dose-response relationship. *Psychosomatic Medicine* 79: 126-132. doi: 10.1097/PSY.0000000000000384.

Beesdo K, Pine D S, Lieb R, Wittchen H-U (2010). Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 67 (1): 47-57. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.177.

Billman G E (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in Physiology* 4: 26. doi: 10.3389/fphys.2013.00026.

Bispo Junior J P (2022). Social desirability bias in qualitative health research. *Revista de saude publica* 9: 56: 101. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056004164. e Collection2022.

Borovikova L V, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina G I, Watkins L R, Wang H, Abumrad N, Eaton J W, Tracey K J (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405 (6785): 458-462. doi: 10.1038/35013070.

Bortz J, Döring N (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. 4. Auflage. Berlin:Springer.

Bouton M E, Barlow D H, Mineka S (2001). A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review* 108 (1): 4-32. doi: 10.1037//0033-295X.108.1.4.

Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A, Sacerdote P (1994). Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry Research* 54 (2): 135-142. doi: 10.1016/0165-1781(94)90002-7.

Buchheit M, Simon C, Charloux A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G (2005). Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 37 (9): 1530-1534. doi: 10.1249/01.mss.0000177556.05081.77.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2021). ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020, Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99) [Internet]. [Abrufdatum 05.08.2021 um 15.42 Uhr]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-f40-f48.htm>

Burton C, Campbell P, Jordan K, Strauss V, Mallen C (2013). The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. *Family Practice* 30: 25–30. doi: 10.1093/fampra/cms044.

Bystritsky A (2006). Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular Psychiatry* 11: 805-814. doi: 10.1038/sj.mp.4001852.

Caldirola D, Schruers K R, Nardi A E, Berardis D D, Fornaro M, Perna G (2016). Is there cardiac risk in panic disorder? An updated systematic review. *Journal of Affective Disorders* 194: 38-49. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.003.

Capuron L, Miller A H (2011). Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics* 130 (2): 226-238. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.

Chalmers J A, Quintana D S, Abbott M J-A, Kemp A H (2014). Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Frontiers in psychiatry* 5 (80). doi: 10.3389/fpsy.2014.00080. eCollection 2014.

Choi K W, Jang E H, Kim A Y, Kim H, Park M J, Byun S, Fava M, Mischoulon D, Papakostas G I, Yu H Y, Jeon H J (2021). Predictive inflammatory biomarkers for change in suicidal ideation in major depressive disorder and panic disorder: A 12-week follow-up study. *Journal of Psychiatric Research* 133: 73-81. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.011.

Clark D M (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy* 24 (4): 461-470. doi: 10.1016/0005-7967(86)90011-2.

Colon E A (2006). Panic symptoms at the interface of body and mind. *Current Psychiatry Reports* (8): 223-227. doi: 10.1007/s11920-006-0027-x.

Cosci F, Mansueto G (2019). Biological and clinical markers in panic disorder. *Psychiatry Investigation* 16 (1): 27-36. doi: 10.30773/pi.2018.07.26.

Costello H, Gould R L, Abrol E, Howard R (2019). Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalized anxiety disorder. *BMJ Open* 9: e027925. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027925.

Cowan M J, Kogan H, Burr R, Hendershot S, Buchanan L (1990). Power spectral analysis of heart rate variability after biofeedback training. *Journal of Electrocardiology* 23: 85-94. doi: 10.1016/0022-0736(90)90081-c.

D'Mello C, Le T, Swain M G (2009). Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor  $\alpha$  signaling during peripheral organ inflammation. *The Journal of Neuroscience* 29 (7): 2089-2102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3567-08.2009.

Dantzer R, Konsman J-P, Bluthé R-M, Kelley K W (2000). Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 85: 60-65. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00220-4.

Davidson R J, Kabat-Zinn J, Schumacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli S F, Urbanowski F, Harrington A, Bonus K, Sheridan J F (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine* 65 (4): 564-570. doi: 10.1097/01.PSY.0000077505.67574.E3.

Del Pozo J M, Gevirtz R N, Scher B, Guarneri E (2004). Biofeedback treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *American Heart Journal* 147 (3): E11. doi: 10.1016/j.ahi.2003.08.013.

Den Hollander M, de Jong J R, Volders S, Goossens M E J B, Smeets R J E M, Vlaeyen J W S (2010). Fear reduction in patients with chronic pain: a learning theory perspective. *Expert review of neurotherapeutics* 10 (11): 1733-1745. doi: 10.1586/ern.10.115.

Doherty P C, Zinkernagel R M (1974). T-cell-mediated immunopathology in viral infections. *Transplantation Reviews* 19 (0): 89-120. doi: 10.1111/j.1600-065x.1974.tb00129.x.

Dresser D W, Popham A M (1979). The influence of T cells on the initiation and expression of immunological memory. *Immunology* 38 (2): 265-274.

Ehlers A, Margraf J, Roth W T, Taylor B, Birbaumer N (1988). Anxiety induced by false heart rate feedback in patients with panic disorder. *Behaviour Research and Therapy* 26 (1): 1-11. doi: 10.1016/0005-7967(88)90028-9.

Ehlers A, Margraf J (2001). Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV). Göttingen: Beltz-Test.

Eisner M D, Blanc P D, Yelin E H, Katz P P, Sanchez G, Iribarren C, Omachi T A (2010). The influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 65 (3): 229-234. doi:10.1136/thx.2009.126201.

Eskandari F, Sternberg E M (2002). Neural-Immune interactions in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 966: 20-27. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04198.x.

Fantuzzi G, Dinarello C A (1999). Interleukin-18 and interleukin-1 beta: two cytokine substrates for ICE (caspase-1). *Journal of Clinical immunology* 19 (1): 1-11. doi: 10.1023/a:1020506300324.

Faravelli C, Lo Sauro C, Godini L, Lelli L, Benni L, Pietrini F, Lazzeretti L, Talamba G A, Fioravanti G, Ricca V (2012). Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World Journal of Psychiatry* 2 (1): 13-25. doi: 10.5498/wjp.v2.i1.13.

Fischer U, Koppang E O, Nakanishi T (2013). Teleost T and NK cell immunity. *Fish & Shellfish Immunology* 35 (2): 197-206. doi: 10.1016/j.fsi.2013.04.018.

Flajnik M F (2018). A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 18 (7): 438-453. doi: 10.1038/s41577-018-0003-9.

Friedman B H (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biological Psychology* 74 (2):185-199. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.009.

Gabay C, Kushner I (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine* 340 (6): 448-454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.

Gauldi J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 (20): 7251-7255. doi: 10.1073/pnas.84.20.7251.

Giardino N D, Chan L, Borson S (2004). Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease: preliminary findings. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 29 (2): 121-133. Doi: 10.1023/b:apbi.0000026638.64386.89.

Glaus J, Vandeleur C L, von Känel R, Lasserre A M, Strippoli M-P F, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Marques-Vidal P, Bovet P, Merikangas K, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P, Aubry J-M, Preisig M (2014). Associations between mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of Psychiatric Research* 58: 36-45. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.07.012.

Gloster A T, Sonntag R, Hoyer J, Meyer A H, Heinze S, Ströhle A, Eifert G, Wittchen H-U (2015). Treating treatment-resistant patients with panic disorder and agoraphobia using psychotherapy: a randomized controlled switching trial. *Psychotherapy and Psychosomatics* 84: 100-109. doi: 10.1159/000370162.

Goddard A W (2017). The neurobiology of panic: a chronic stress disorder. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 1: 2470547017736038. doi: 10.1177/2470547017736038. eCollection 2017 Jan-Dec.

Goehler L E, Gaykema R P A, Hansen M K, Anderson K, Maier S F, Watkins L R (2000). Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 85: 49-59. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00219-8.

Goessl V C, Curtiss J E, Hofmann S G (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 47: 2578-2586. doi: 10.1017/S0033291717001003.

Goldsmith R L, Bigger Jr J T, Bloomfield D M, Steinmann R C (1997). Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29 (6): 812-817. doi: 10.1097/00005768-199706000-00012.

Goodwin R D, Lieb R, Hoefler M, Pfister H, Bittner A, Beesdo K, Wittchen H-U (2004). Panic attack as a risk factor for severe psychopathology. *American Journal of Psychiatry* 161: 2207-2214. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2207.

Goodwin R D, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen H U (2005). The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in europe. *European Neuropsychopharmacology* 15 (4): 435-443. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.006.

Gorman J M, Kent J M, Sullivan G M, Coplan J D (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry* 157 (4): 493-505. doi: 10.1176/appi.ajp.157.4.493.

Gottschalk M G, Domschke K (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 19 (2): 158-168. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/kdomschke

Grant B F, Goldstein R B, Saha T D, Chou S P, Jung J, Zhang H, Pickering R P, Ruan W J, Smith S M, Huang B, Hasin D S (2015). Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *JAMA Psychiatry* 72 (8): 757-766. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0584.

Grillon C, Lissek S, Rabin S, McDowell D, Dvir S, Pine D S (2008). Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiologic marker of panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 165 (7): 898-904. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07101581.Epub 2008 Mar 17.

Grossman P, Taylor E W (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology* 74: 263-285. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.014.

Hassett A L, Radvanski D C, Vaschillo E G, Vaschillo B, Sigal L H, Karavidas M K, Buyske S, Lehrer P M (2007). A pilot study of the efficiency of heart rate variability (HRV)

biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 32 (1): 1-10. doi: 10.1007/s10484-006-9028-0.

Hautzinger M, Keller F, Kuehner C (2006). *Beck Depressionsinventar II*. Frankfurt/Main: Harcourt.

Herhaus B, Kalin A, Gouveris H, Petrowski K (2022). Mobile heart rate variability biofeedback improves autonomic activation and subjective sleep quality of healthy adults – a pilot study. *Frontiers in Psychology* 13: 821741. doi: 10.3389/fphys.2022.821741.

Herhaus B, Thesing G, Conrad R, Petrowski K (2023a). Alterations in heart rate variability and pro-inflammatory cytokine TNF-alpha in individuals with panic disorder. *Psychiatry Research* 322:115107. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115107.

Herhaus B, Conrad R, Petrowski K (2023b). Effect of a slow-paced breathing with heart rate variability biofeedback intervention on pro-inflammatory cytokines in individuals with panic disorder - A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 326: 132-138. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.091.

Hespel C, Moser M (2012). Role of inflammatory dendritic cells in innate and adaptive immunity. *European Journal of Immunology* 42 (10): 2535-2543. doi: 10.1002/eji.201242480.

Hettema J M, Neale M C, Kendler K S (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry* 158 (10): 1568-1578. doi: 10.1176/appi.ajp.158.10.1568.

Hoge E A, Brandstetter K, Moshier S, Pollack M H, Wong K K, Simon N M (2009). Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety* 26: 447-455. doi: 10.1002/da.20564.

Hornef M W, Wick M J, Rhen M, Normark S (2002). Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nature Immunology* 3 (11): 1033-1040. doi: 10.1038/ni1102-1033.

Hou R, Ye G, Liu Y, Chen X, Pan M, Zhu F, Fu J, Fu T, Liu Q, Gao Z, Baldwin D S, Tang Z (2019). Effects of SSRIs on peripheral inflammatory cytokines in patients with Generalized Anxiety Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 81: 105-110. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.001.

Hoyer J, Margraf J (2003). *Angstdiagnostik. Grundlagen und Testverfahren*. Berlin: Springer.

Hunter M C, Teijeira A, Montecchi R, Russo E, Runge P, Kiefer F, Halin C (2019). Dendritic cells and T cells interact within murine afferent lymphatic capillaries. *Frontiers in Immunology* 10: 520. doi: 10.3389/fimmu.2019.00520.eCollection 2019.

Jacobi F, Wittchen H-U, Hölting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine* 34: 597-611. doi: 10.1017/S0033291703001399.

Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch M A, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85: 77-87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y.

Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch M A, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2016). Erratum zu Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 87: 88-90. doi: 10.1007/s00115-015-4458-7.

Jespersen M C, Mahajan S, Peters B, Nielsen M, Marcatili (2019). Antibody specific B-cell epitope predictions: leveraging information from antibody-antigen protein complexes. *Frontiers in Immunology* 10: 298. doi: 10.3389/fimmu.2019.00298.eCollection 2019.

Karavidas M K, Lehrer P M, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, Malinovsky I, Radvanski D, Hassett A (2007). Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 32 (1): 19-30. doi: 10.1007/s10484-006-9029-z.

Kim K, Jang E H, Kim A Y, Fava M, Mischoulon D, Papakostas G I, Kim H, Na E J, Yu H Y, Jeon H J (2019). Pre-treatment peripheral biomarkers associated with treatment response in panic symptoms in patients with major depressive disorder and panic disorder: A 12-week follow-up study. *Comprehensive Psychiatry* 95: 152140. doi: 10.1016/j.comppsy.2019.152140.

Klarnet J P, Kern D E, Dower S K, Matis L A, Cheever M A, Greenberg P D (1989). Helper-independent CD8+ cytotoxic T lymphocytes express IL-1 receptors and require IL-1 for secretion of IL-2. *Journal of Immunology* 142 (7): 2187-2191.

Klauke B, Deckert J, Reif A, Pauli P, Domschke K (2010). Life events in panic disorder- an update on "candidate stressors". *Depression and anxiety* 27: 716-730. Doi: 10.1002/da.20667.

Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B (2009). Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nature Reviews Immunology* 9 (12): 833-844. doi: 10.1038/nri2669.

Kopańska M, Torices S, Czech J, Koziara W, Toborek M, Dobrek Ł (2020). Urinary incontinence in women: biofeedback as an innovative treatment method. *Therapeutic Advances in Urology* 12: 1756287220934359. doi: 10.1177/1756287220934359.

Kossowsky J, Pfaltz M C, Schneider S, Taeymans J, Locher C, Gaab J (2013). The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* 170: 768-781. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070893.

Kotianova A, Kotian M, Slepecky M, Chupacova M, Prasko J, Tonhajzerova I (2018). The difference between patients with panic disorder and healthy controls in psychophysiological stress profile. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14: 435-441. doi: 10.2147/NDT.S153005.

Kuch B, Hense H, Sinnreich R, Kark J D, von Eckardstein A, Sapoznikov D, Bolte H-D (2001). Determinants of short-period heart rate variability in the general population. *Cardiology* 95 (3): 131-138. doi: 10.1159/000047359.

Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* 78 (6): 651-656. doi: 10.1007/s00115-006-2098-7.

Laborde S, Mosley E, Thayer J F (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology* 8: 213. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213.

Laborde S, Allen M S, Borges U, Dosseville F, Hosang T J, Iskra M, Mosley E, Salvotti C, Spolverato L, Zammit N, Javelle F (2022). Effects of voluntary slow breathing on heart rate and heart rate variability: A systematic review and a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 138: 104711. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104711.

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C D (1981). *State-Trait-Angstinventar (STAI)*. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz.

Lebow M A, Chen A (2016). Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* 21: 450-463. doi: 10.1038/mp.2016.1.

Lehrer P M, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Eckberg D L, Edelberg R, Joe Shih W, Lin Y, Kuusela T A, Tahvanainen K U O, Hamer R M (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosomatic Medicine* 65 (5): 796-805. Doi: 10.1097/01.psy.0000089200.81962.19.

Lehrer P, Kaur K, Sharma A, Shah K, Huseby R, Bhavsar J, Sgobba P, Zhang Y (2020). Heart rate variability biofeedback improves emotional and physical health and performance: a systematic review and meat-analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeddback* 45: 109-129. doi: 10.1007/s10484-020-09466-z.

Levis D J (1981). Extrapolation of two-factor learning theory of infrahuman avoidance behavior to psychopathology. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 5 (3): 355-370. doi: 10.1016/0149-7634(81)90030-0.

Li K, Rüdiger H, Ziemssen T (2019). Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. *Frontiers in Neurology* 10: 545. doi: 10.3389/fneur.2019.00545.eCollection2019.

Lissek S, Rabin S, Heller R E, Lukenbaugh D, Geraci M, Pine D S, Grillon C (2010). Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder. *The*

American Journal of Psychiatry 167 (1): 47-55. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030410. Epub 2009 Nov 16.

Liu C-H, Hua N, Yang H-Y (2021). Alterations in Peripheral C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokine Levels in Patients with Panic Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 17: 3539-3558. doi: 10.2147/NDT.S340388.

Löllgen H (1999). Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt* 96 (31-32): 2029-2032.

Lu B, Kwan K, Levine Y A, Olofsson P S, Yang H, Li J, Joshi S, Wang H, Andersson U, Chavan S S, Tracey K J (2014).  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling Inhibits Inflammasome Activation by Preventing Mitochondrial DNA Release. *Molecular Medicine* 20: 350-358. doi: 10.2119/molmed.2013.00117.

Mackay C R (2001). Chemokines: immunology's high impact factors. *Nature Immunology* 2 (2): 95-101. doi: 10.1038/84298.

Maia T V (2010). Two-factor theory, the actor-critic model, and conditioned avoidance. *Learning & Behavior* 38 (1): 50-67. doi: 10.3758/LB.38.1.50.

Margraf J, Ehlers A, Roth W (1986a). Sodium lactate infusions and panic attacks: a review and critique. *Psychosomatic Medicine* 48 (1/2): 23-51. doi: 10.1097/00006842-198601000-00002.

Margraf J, Ehlers A, Roth W T (1986b). Biological models of panic disorder and agoraphobia – a review. *Behaviour Research and Therapy* 24 (5): 553-567. doi: 10.1016/0005-7967(86)90036-7.

McCraty R, Atkinson M, Tomasino D (2003). Impact of a workplace stress reduction program on blood pressure and emotional health in hypertensive employees. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 9 (3): 355-369. doi: 10.1089/107555303765551589.

McGrady A (2010). The effects of biofeedback in diabetes and essential hypertension. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 77: S68-S71. doi: 10.3949/ccjm.77.s3.12.

McNally R J (1990). Psychological approaches to panic disorder: a review. *Psychological Bulletin* 108 (3): 403-419. doi: 10.1037/0033-2909.108.3.403.

McNally R J (2002). Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biological Psychiatry* 52 (10): 938-946. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01475-0.

Medzhitov R, Janeway Jr C A (1997). Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Current opinion in immunology* 9 (1): 4-9. doi: 10.1016/s0952-7915(97)80152-5.

Meuret A E, Wilhelm F H, Ritz T, Roth W T (2008). Feedback of end-tidal pCO<sub>2</sub> as a therapeutic approach for panic disorder. *Journal of Psychiatric Research* 42 (7): 560-568. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.06.005.

Miller A H, Haroon E, Raison C L, Felger J C (2013). Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 30 (4): 297-306. doi: 10.1002/da.22084.

Moffitt T E, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne B J, Polanczyk G, Poulton R (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine*, 40 (6): 899–909. doi: 10.1017/S0033291709991036.

Moitra M, Santomauro D, Degenhardt L, Collins P Y, Whiteford H, Vos T, Ferrari A (2021). Estimating the risk of suicide associated with mental disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Psychiatric Research* 137: 242-249. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.053.

Monfredi O, Lyashkov A E, Johnsen A-B, Inada S, Schneider H, Wang R, Nirmalan M, Wisloff U, Maltsev V A, Lakatta E G, Zhang H, Boyett M R (2014). Biophysical characterization of the under-appreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension* 64 (6): 1334-1343. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782.

Nakao M, Yano E, Nomura S, Kuboki T (2003). Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Research* 26: 37-46. doi: 10.1291/hypres.26.37.

Naragon-Gainey K, Watson D (2018). What lies beyond neuroticism? An examination of the unique contributions of social-cognitive vulnerabilities to internalizing disorders. *Assessment* 25 (2): 143-158. doi: 10.1177/1073191116659741.

- Nielsen J D, Mennies R J, Olino T M (2020). Application of a diathesis-stress model to the interplay of cortical structural development and emerging depression in youth. *Clinical Psychology Review* 82: 101922. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101922.
- Ninan P T, Dunlop B W (2005). Neurobiology and etiology of panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 (4): 3-7.
- Nolan R P, Floras J S, Ahmed L, Harvey P J, Hiscock N, Hendrickx H, Talbot D (2012). Behavioural modification of the cholinergic anti-inflammatory response to c-reactive protein in patients with hypertension. *Journal of internal medicine*. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02523.x.
- Normann N, Morina N (2018). The efficacy of metacognitive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychology* 9: 2211. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02211.
- Ogłodek E A, Szota A M, Just M J, Szromek A R, Araszkievicz A (2016). A study of chemokines, chemokine receptors and interleukin-6 in patients with panic disorder, personality disorders and their co-morbidity. *Pharmacological Reports* 68: 756-763. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.017.
- Oke S L, Tracey K J (2008). From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex. *Journal of Leukocyte Biology* 83 (3): 512-517. doi: 10.1189/jlb.0607363.
- Oke S L, Tracey K J (2009). The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies. *Annals of the New York Academies of Science* 1172: 172-180. doi: 10.1196/annals.1393.013.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jonsson B (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 19: 155–162. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.
- Onozawa Y, Fujita Y, Kuwabara H, Nagasaki M, Komai T, Oda T (2012). Activation of T cell death-associated gene 8 regulates the cytokine production of T cells and macrophages in vitro. *European Journal of Pharmacology* 683: 325-331. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.03.007.
- Padgett D A, Glaser R (2003). How stress influences the immune response. *Trends in Immunology* 24 (8): 444-448. doi: 10.1016/S1471-4906(03)00173-X.

- Pavelek Z, Angelucci F, Souček O, Krejsek J, Sobíšek L, Klímová B, Šarláková J, Halúsková S, Kuča K, Vališ M (2020). Innate Immune System and Multiple Sclerosis. Granulocyte numbers are reduced in patients affected by relapsing-remitting Multiple Sclerosis during the remission phase. *Journal of clinical medicine* 9 (5): 1468. doi: 10.3390/jcm9051468.
- Pavlov V A, Chavan S S, Tracey K J (2018). Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annual Review of Immunology* 36: 783-812. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158.
- Perren L, Busch M, Schuler C, Ruiz P A, Foti F, Weibel N, de Valliere C, Morsy Y, Seuwen K, Hausmann M, Rogler G (2023). OGR1 (GPR68) and TDAG8 (GPR65) have antagonistic effects in models of colonic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (19): 14855. doi: 10.3390/ijms241914855.
- Peterson R A, Heilbronner R L (1987). The anxiety sensitivity index: Construct validity and factor analytic structure. *Journal of Anxiety Disorders* 1 (2): 117-121. doi: 10.1016/0887-6185(87)90002-8.
- Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Mück-Weymann M, Siepmann M (2010). The effects of psychosocial stress on heart rate variability in panic disorder. *German Journal of Psychiatry* 13 (2): 66-73.
- Petrowski K, Wintermann G-B, Kirschbaum C, Bornstein S R (2012). Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 37 (8): 1199-1208. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.013.
- Petrowski K, Wintermann G-B, Schaarschmidt M, Bornstein S R, Kirschbaum C (2013). Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *International Journal of Psychophysiology* 88 (1): 35-39. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.01.002.
- Petrowski K, Wichmann S, Kirschbaum C (2018). Stress-induced pro-and anti-inflammatory cytokine concentrations in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 94: 31-37. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.005.
- Piferi R L, Kline K A, Younger J, Lawler K A (2000). An alternative approach for achieving cardiovascular baseline: viewing an aquatic video. *International Journal of psychophysiology* 37 (2): 207-217. doi: 10.1016/S0167-8760(00)00102-1.

Potempa M, Potempa J (2012). Protease-dependent mechanisms of complement evasion by bacterial pathogens. *Biological Chemistry* 393 (9): 873-888. doi: 10.1515/hsz-2012-0174.

Quagliato L A, Nardi A E (2018). Cytokine alterations in panic disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders* 228: 91-96. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.094.

Quagliato L A, Nardi A E (2022a). A cross-sectional healthy-control study of serum inflammatory biomarkers interleukin (IL)-1B and IL-2R in panic disorder patients and their offspring. *Journal of Psychiatric Research* 149: 260-264. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.03.004.

Quagliato L A, Nardi A E (2022b). Cytokine profile in drug-naïve panic disorder patients. *Translational Psychiatry* 12: 75. doi: 10.1038/s41398-022-01835-y.

Reiss S, Peterson R A, Gursky D M, McNally R J (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour research and therapy* 24 (1): 1-8. doi: 10.1016/0005-7967(86)90143-9.

Rincon Soler A I, Silva L E V, Fazan Jr. R, Murta Jr. L O (2018). The impact of artifact correction methods of RR series on heart rate variability parameters. *Journal of applied physiology* 124: 646-652. doi: 10.1152/jappphysiol.00927.2016.

Rivest S, Lacroix S, Vallières L, Nadeau S, Zhang J, LaFlamme N (2000). How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 223 (1): 22-38. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22304.x.

Rodrigues M F, Nardi A E, Levitan M (2017). Mindfulness in mood and anxiety disorders: a review of the literature. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 39 (3): 207-215. doi: 10.1590/2237-6089-2016-0051.

Rohleder N, Wolf J M, Wolf O T (2010). Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35 (1): 104-114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.003.

Rohleder N (2014). Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine* 76 (3): 181-9. doi: 10.1097/PSY.000000000000049.

Röltgen K, Boyd S D (2021). Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell host & microbe* 29 (7): 1063-1075. doi: 10.1016/j.chom.2021.06.009.

Rosado M M, Aranburu A, Capolunghi F, Giorda E, Cascioli S, Cenci F, Petrini S, Miller E, Leanderson T, Bottazzo G F, Natali P G, Carsetti R (2009). From the fetal liver to spleen and gut: the highway to natural antibody. *Mucosal Immunology* 2 (4): 351-361. doi: 10.1038/mi.2009.15.Epub 2009 May 6.

Roye-Byrne P, Craske M G, Sullivan G, Rose R D, Edlund M J, Lang A J, Bystritsky A, Welch S S, Chavira D A, Golinelli D, Campbell-Sills L, Sherbourne C D, Stein M B (2010). Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 303 (19): 1921-1928. doi: 10.1001/jama.2010.608.

Sammito S, Böckelmann I (2015). Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Mathematische Basis und praktische Anwendung. *Herz* 40: 76-84. doi: 10.1007/s00059-014-4145-7.

Schiepers O J G, Wichers M C, Maes M (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29 (2): 201-217. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.

Schnare M, Barton G M, Holt A C, Takeda K, Akira S, Medzhitov (2001). Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nature Immunology* 2 (10): 947-950. doi: 10.1038/ni712.

Schultz R M (1987). Interleukin 1 and interferon-gamma: cytokines that provide reciprocal regulation of macrophage and T cell function. *Toxicologic pathology* 15 (3): 333-337. doi: 10.1177/019262338701500311.

Sen G C, Lengyel P (1992). The interferon system. A bird's eye view of its biochemistry. *The Journal of biological chemistry* 267 (8): 5017-5020.

Shaffer A L, Lin K I, Kuo T C, Yu X, Hurt E M, Rosenwald A, Giltnane J M, Yang L, Zhao H, Calame K, Staudt L M (2002). Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity* 17 (1): 51-62. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00335-7.

Sher A, Coffman R L (1992). Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Annual Review of Immunology* 10: 385-409. doi: 10.1146/annurev.iy.10.040192.002125.

Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S (1992). Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunology Today* 13 (3): 106-112. Doi: 10.1016/0167-5699(92)90151-V.

Siepmann M, Joraschky P, Rebensburg M, Rittger H, Moesler T, Agelink M W, Mueck-Weymann M (2005). Ist die autonome kardiale Regulation bei Patienten mit Depression und Koronarer Herzkrankheit gestört? *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 34 (4): 277-281. doi: 10.1026/1616-3443.34.4.277.

Siepmann M, Aykac V, Unterdörfer J, Petrowski K, Mück-Weymann M (2008). A pilot study of the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 33 (4): 195-201. doi: 10.1007/s10484-008-9064-z.

Siepmann M, Hennig U-D, Siepmann T, Nitzsche K, Mück-Weymann M, Petrowski K, Weidner K (2014). The effects of heart rate variability biofeedback in patients with preterm labour. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 39 (1): 27-35. Doi: 10.1007/s10484-013-9238-1.

Silove D, Alonso J, Bromet E, Gruber M, Sampson N, Scott K, Andrade L, Benjet C, Caldas de Almeida J M , De Girolamo G, de Jonge P, Demyttenaere K, Fiestas F, Florescu S, Gureje O, He Y, Karam E, Lepine J-P, Murphy S, Villa-Posada J, Zarkov Z, Kessler R C (2015). Pediatric-onset and adult-onset separation anxiety disorder across countries in the World Mental Health Survey. *American Journal of Psychiatry* 172 (7): 647-656. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14091185.

Simon N M, McNamara K, Chow C W, Maser R S, Papakostas G I, Pollack M H, Nierenberg A A, Fava M, Wong K K (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology* 18 (3): 230-233. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.004.

Sloan R P, McCreath H, Tracey K J, Sidney S, Liu K, Seeman T (2007). RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Molecular Medicine* 13 (3-4): 178-184. doi: 10.2119/2006-00112.Sloan.

Smith K J, Deschênes S S, Schmitz N (2018). Investigating the longitudinal association between diabetes and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 35: 677-693. doi: 10.1111/dme.13606.

Somers J M, Goldner E M, Waraich P, Hsu L (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Canadian journal of psychiatry* 51 (2): 100-113. doi: 10.1177/070674370605100206.

Spencer R L, Deak T (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior* 178: 43-65. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.11.014.

Strawn J R, Vollmer L L, McMurray K M J, Mills J A, Mossman S A, Varney S T, Schroeder H K, Sah R (2018). Acid-sensing t cell death associated gene-8 receptor expression in panic disorder. *Brain, Behaviour and Immunity* 67: 36-41. doi: 10.1016/j.bbi.2017.07.014.

Ströhle A, Gensichen J, Domschke K (2018). The diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Deutsches Ärzteblatt International* 115: 611–620. doi: 10.3238/arztebl.2018.0611.

Stephens A, Hamer M, Chida Y (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity* 21 (7): 901-912. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.011.

Swain S L (1983). T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immunological Reviews* 74: 129-142. doi: 10.1111/j.1600-065x.1983.tb01087.x.

Swanson K S, Gevirtz R N, Brown M, Spira J, Guarneri E, Stoletny L (2009). The effect of biofeedback on function in patients with heart failure. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 34: 71-91. Doi: 10.1007/s10484-009-9077-2.

- Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003). Toll-like receptors. *Annual Review of Immunology* 21: 335-376. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126.
- Takeda K, Akira S (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology* 17 (1): 1-14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
- Tan G, Tam K D, Farmer L, Sutherland R J, Gevirtz R (2011). Heart Rate Variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 36 (1): 27-35. doi: 10.1007/s10484-010-9141-y.
- Taniguchi M, Seino K-I, Nakayama T (2003). The NKT cell system: bridging innate and acquired immunity. *Nature Immunology* 4 (12): 1164-1165. doi: 10.1038/ni1203-1164.
- Tapp Z M, Godbout J P, Kokiko-Cochran O N (2019). A tilted axis: maladaptive inflammation and HPA axis dysfunction contribute to consequences of TBI. *Frontiers in Neurology* 10: 345. doi: 10.3389/fneur.2019.00345.
- Thayer J F, Brosschot J F (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology* 30 (10): 1050-1058. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.014.
- Thayer J F, Lane R D (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology* 74 (2): 224-242. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.013.
- Tonegawa S (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302 (5909): 575-581. doi: 10.1038/302575a0.
- Tracey K J (2002). The inflammatory reflex. *Nature* 420 (6917): 853-859. doi: 10.1038/nature01321.
- Tracey K J (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation* 117 (2): 289-296. doi: 10.1172/JCI30555.
- Tully P J, Winefield H R, Baker R A, Denollet J, Pedersen S S, Wittert G A, Turnbull D A (2015). Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study. *Biopsychosocial Medicine* 9: 14. doi: 10.1186/s13030-015-0041-5.

Ulrich-Lai Y M, Herman J P (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience* 10 (6): 397-409. doi: 10.1038/nrn2647.

VanPatten S, Al-Abed Y (2017). The challenge of modulating the “rest and digest” system: acetylcholine receptors as drug targets. *Drug Discovery Today* 22 (1): 97-104. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.011.

Vaschillo E, Lehrer P, Rishe N, Konstantinov M (2002). Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 27 (1): 1-27. Doi: 10.1023/a:1014587304314.

Vaschillo E G, Vaschillo B, Lehrer P M (2006). Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 31 (2): 129-142. doi: 10.1007/s10484-006-9009-3.

Vaschillo E G, Vaschillo B, Pandina R J, Bates M E (2011). Resonances in the cardiovascular system caused by rhythmical muscle tension. *Psychophysiology* 48 (7): 927-936. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01156.x.

Vgontzas A N, Bixler E O, Lin H-M, Prolo P, Trakada G, Chrousos G P (2005). IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation* 12 (3): 131-140. doi: 10.1159/000084844.

Vollmer L L, Ghosal S, McGuire J L, Ahlbrand R L, Li K-Y, Santin J M, Ratliff-Rang C A, Patrone L G A, Rush J, Lewkowich I P, Herman J P, Putnam R W, Sah R (2016). Microglial acid sensing regulates carbon dioxide evoked fear. *Biological Psychiatry* 80 (7): 541-551. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.04.022.

Wang H, Yu M, Ochani M, Amella C A, Tanovic M, Susarla S, Li J H, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura C J, Tracey K J (2003). Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421: 384–388. doi: 10.1038/nature01339.

Wang C-H, Yang H-W, Huang H-L, Hsiao C-Y, Jiu B-K, Lin C, Lo M-T (2021). Long-term effect of device-guided slow breathing on blood pressure regulation and chronic inflammation in patients with essential hypertension using a wearable ECG device.

Acta Cardiological Sinica 37 (2): 195-203. doi: 10.6515/ACS.202103\_37(2).20200907A.

Wagner E-Y N, Wagner J T, Glaus J, Vandeleur C L, Castelao E, Strippoli M-P F, Vollenweider P, Preisig M, von Känel R (2015). Evidence for chronic low-grade systemic inflammation in individuals with agoraphobia from a population-based prospective study. *PLoS One*. 10 (4): e0123757. doi: 10.1371/journal.pone.0123757.

Waszczuk M A, Zavos H M S, Gregory A M, Eley T C (2016). The stability and change of etiological influences on depression, anxiety symptoms and their co-occurrence across adolescence and young adulthood. *Psychological Medicine* 46: 161-175. doi: 10.1017/S0033291715001634.

Watts T H, McConnell H M (1987). Biophysical aspects of antigen recognition by T cells. *Annual Review of Immunology* 5: 461-475. doi: 10.1146/annurev.iy.05.040187.002333.

Wheat A L, Larkin K T (2010). Biofeedback of heart rate variability and related physiology: a critical review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 35 (3): 229-242. doi: 10.1007/s10484-010-9133-y.

Williams D P, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok M N, Sternberg E M, Thayer J F (2019). Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain, Behavior, and Immunity* 80:219-226. Doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.009.

Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV: SKID; Achse I und II*. Göttingen: Hogrefe.

Wittchen H-U, Jacobi F (2005). Size and burden of mental disorders in europe-a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology* 15: 357-376. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012.

Wittchen H-U, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21: 655–679. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.

Won E, Kim Y-K (2020). Neuroinflammation-Associated Alterations of the Brain as Potential Neural Biomarkers in Anxiety Disorders. *International Journal of Molecular Science* 21: 6546. doi: 10.3390/ijms21186546.

Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R (2012). Heart rate variability today. *Progress in Cardiovascular Diseases* 55 (3): 321-331. doi: 10.1016/j.pcad.2012.09.001.

Zhang Y, Zhou B, Qiu J, Zhang L, Zou Z (2020). Heart rate variability changes in patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 267: 297-306. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.132.

Ziegler C, Richter J, Mahr M, Gajewska A, Schiele M A, Gehrmann A, Schmidt B, Lesch K-P, Lang T, Helbig-Lang, Pauli P, Kircher T, Reif A, Rief W, Vossbeck-Elsebusch A N, Arolt V, Wittchen H-U, Hamm A O, Deckert J, Domschke K (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder-reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry* 6. e773. doi: 10.1038/tp.2016.41.

Ziemssen T, Suess M, Reichmann H (2002). Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems - eine Einführung. *Das Neurophysiologie-Labor* 24/2: 57-77.

Zinkernagel R M, Doherty P C (1974). Immunological surveillance against self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 251 (5475): 547-548. doi: 10.1038/251547a0.

Zou Z, Zhou B, Huang Y, Wang J, Min W, Li T (2020). Differences in cytokines between patients with generalised anxiety disorder and panic disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 133: 109975. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.109975.

Zwanzger P, Fallgatter A J, Zavorotnyy M, Padberger F (2009). Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation-an alternative treatment option in anxiety disorders?. *Journal of Neural Transmission* 116: 767-775. doi: 10.1007/s00702-008-0162-0.

## **7 Danksagung**

## **8 Tabellarischer Lebenslauf**