

**Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

## **DISSERTATION**

**Angst und Koronare Herzerkrankung –  
Effekte einer psychotherapeutischen Behandlung und  
biologische Grundlagen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Dipl.-Psych. Melanie Merswolken  
aus Ahlen

Gutachter: 1. Prof. Dr. H.- C. Deter  
2. Prof. Dr. E. Brähler  
3. Prof. Dr. W. Herzog

Datum der Promotion: 23.6.2013

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	4
1. Einleitung .....	6
2. Zielstellung .....	7
2.1. Studie 1 .....	7
2.2. Studie 2 .....	8
2.3. Studie 3 .....	8
3. Darstellung der Studien .....	8
3.1. Studie 1 .....	8
3.1.1. Methode .....	9
3.1.2. Ergebnis .....	10
3.1.3. Diskussion .....	11
3.2. Studie 2 .....	11
3.2.1. Methode .....	12
3.2.2. Ergebnis .....	13
3.2.3. Diskussion .....	14
3.3. Studie 3 .....	15
3.3.1. Methode .....	15
3.3.2. Ergebnis .....	16
3.3.3. Diskussion .....	17
4. Gesamtdiskussion und Schlussfolgerung .....	18
5. Literaturverzeichnis .....	20
Anhang .....	24
I. Anteilserklärung .....	24
II. Ausgewählte Publikationen .....	25-50
III. Lebenslauf .....	51
IV. Publikationsliste .....	53
V. Selbständigkeitserklärung .....	55
VI. Danksagung .....	56

## **Zusammenfassung**

**Einleitung und Zielstellung:** Angstsymptome und Angststörungen sind ein häufiges Phänomen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK), das in der Praxis jedoch in der Regel nicht erkannt und behandelt wird. Dabei weist die bisherige Studienlage nicht nur auf eine Beeinträchtigung der Lebensqualität im Zusammenhang mit Angst, sondern auch auf deren negative Effekte hinsichtlich der kardialen Prognose der Patienten. Ziel dieser Arbeit war es, den Wissensstand hinsichtlich der Behandlung und zugrundeliegender Mechanismen zu erweitern. Konkret sollte die Effektivität eines psychotherapeutischen Gruppenprogramms hinsichtlich der Reduktion der Angstsymptomatik bei Patienten mit KHK und erhöhten Angstwerten evaluiert werden (Studie 1 und 2). Ziel der Studie 3 war es, den Zusammenhang zwischen Angstsymptomatik und Cortisol-Ausschüttung, als ein mögliches Bindeglied zwischen Angst und kardialer Prognose, bei KHK-Patienten zu untersuchen.

**Methode:** Studie 1 wurde als Pilotstudie im Sinne einer Machbarkeitsstudie durchgeführt. Bei einer kleinen Stichprobe (N=58) von KHK-Patienten wurden Angst und Depressivität im Verlauf von 18 Monaten mit Hilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erhoben. Außerdem wurde das Interesse, an einer psychotherapeutischen Intervention teilzunehmen, erfragt. Die Durchführbarkeit und Effektivität des Behandlungsprogramms wurde anhand einer Substichprobe (N=9) erhoben.

Die zweite Studie wurde als randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt. Es wurden N=62 Patienten mit KHK und erhöhten Angstwerten in der HADS-Angstskala ( $\geq 8$ ) rekrutiert. Die Teilnehmer wurden randomisiert einer Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. Die Interventionsgruppe nahm an einem 6monatigen Behandlungsprogramm teil, die Kontrollgruppe erhielt keinerlei Intervention.

Im Rahmen der dritten Studie wurden bei einer Substichprobe von Studie 2 (N=47) anhand von 4 Speichelproben morgendliche Cortisolwerte zu den Zeitpunkte 0, +30, +45 und +60 Minuten nach dem Aufwachen erhoben. Die Werte von Patienten mit hohen ( $\geq 11$ ) und moderat erhöhten (8-10) Werten in der HADS-Angst-Skala wurden verglichen.

**Ergebnisse:** In Studie 1 konnte gezeigt werden, dass ein hoher Prozentsatz der befragten KHK-Patienten an der Teilnahme an einer psychotherapeutischen Behandlung interessiert waren. Die psychische Beeinträchtigung der Patienten wies ohne Behandlung eine hohe Stabilität auf. Ängstlichkeit und Depressivität konnten mit Hilfe des Behandlungsprogramms signifikant reduziert werden.

Die Ergebnisse von Studie 2 zeigen, dass sich die Angstwerte der Teilnehmer beider Gruppen signifikant im Verlauf von 6 Monaten verringerten. Es konnten keine signifikanten Effekte der Intervention nachgewiesen werden.

In Studie 3 konnten signifikante Unterschiede in der morgendlichen Cortisol-Ausschüttung zwischen Patienten mit hohen und moderat erhöhten Angstwerten festgestellt werden.

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse bestätigen, dass es grundsätzlich einen Behandlungsbedarf und -bereitschaft hinsichtlich psychotherapeutischer Behandlungen bei Patienten mit KHK gibt. Das untersuchte Programm erwies sich in der randomisiert-kontrollierten Studie jedoch als nicht effektiv. Neben möglicherweise erforderlichen Modifikationen der Inhalte oder des Formats des Programms lässt sich aus diesem Ergebnis die Empfehlung für zukünftige Studien ableiten, Programme spezifischer zu gestalten und differentielle Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen von Patienten zu analysieren. Der Befund einer signifikant erhöhten morgendlichen Cortisol-Ausschüttung und der Tendenz eines stärkeren Anstiegs des Cortisols bei KHK-Patienten mit hohen Angstwerten weist schließlich auf eine mögliche Beteiligung einer HPA-Achsen-Dysregulation an dem Zusammenhang zwischen Angst und KHK.

## 1. Einleitung

Angstsymptome sind ein häufiges Phänomen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK). Es wurden Prävalenzraten von bis zu 30% für Angststörungen bei kardiologischen Patienten festgestellt [1, 2]. Das Vorliegen erhöhter Angstwerte ist mit vermehrter Depressivität [3] und einer geringeren Lebensqualität [4] assoziiert.

Psychologische Faktoren wie Angst, Depression oder allgemein Stress wurden häufig als Risikofaktoren für die KHK diskutiert [5]. Während sich eine Vielzahl von Studien mit der Rolle von Depression beschäftigt hat, gibt es weit weniger Studien, die den Einfluss von Angst untersucht haben. In zwei neueren Meta-Analysen erwies sich Angst jedoch als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK bei gesunden Probanden [6] sowie als Risikofaktor für eine schlechtere Prognose und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit bekannter KHK [7].

Der Einfluss von Angst auf das psychologische und medizinische Wohlergehen der Patienten legt nahe, nach Interventionsmöglichkeiten zu suchen, um das Angstniveau der Patienten zu reduzieren. Eine Reihe von Studien konnten positive Effekte von psychologischen Interventionen auf das emotionale Befinden und die Lebensqualität von KHK-Patienten zeigen [8]. In der SWITCHD-Studie von Orth-Gomer et al. [9] wurde darüber hinaus ein unabhängiger und signifikanter Effekt einer psychosozialen Intervention auf die Überlebensrate von Frauen mit KHK beschrieben. Dennoch ist die Studienlage zu diesem Thema insgesamt widersprüchlich. Andere Studien konnten nur geringe oder gar keine Effekte nachweisen [10, 11]. Es ist nicht abschließend geklärt, ob und welche Interventionen bei welcher Art von Patient hilfreich ist. Eine Limitierung vieler Studien ist, dass Patienten unabhängig von ihrer emotionalen Befindlichkeit eingeschlossen wurden und dass die angewendeten Interventionen demnach nicht auf spezifische Störungsbilder zugeschnitten waren.

Obwohl Angst als möglicher Risikofaktor im Zusammenhang mit kardialen Erkrankungen bekannt ist, ist diesem Thema bislang kaum Aufmerksamkeit in Interventionsstudien geschenkt worden. Während andere psychologische Faktoren, wie zum Beispiel Depression, in verschiedenen Interventionsstudien untersucht wurden [12, 13], wurde bislang keine randomisierte, kontrollierte Studie mit der Zielgruppe von KHK-Patienten mit erhöhten Angstwerten durchgeführt.

Ein weiteres Forschungsfeld ergibt sich aus der Frage, wie der Einfluss von Angst auf den Verlauf kardialer Erkrankungen zu erklären ist. Die Mechanismen, die diesem Zusammenhang zugrundeliegen, sind bislang nur unzureichend untersucht. Einer der

möglichen Mechanismen ist eine Dysregulation der HPA-Achse und daraus resultierende Veränderungen in der Cortisol-Sekretion.

Die Aktivierung der HPA-Achse ist eine natürliche Reaktion des Körpers auf stressreiche Ereignisse, die weitere adaptive Reaktionen im Körper anstoßen soll [14]. Es ist daher naheliegend, dass erhöhte Angstwerte und Angststörungen mit Veränderungen in der HPA-Achsen-Regulation und in der Folge der Cortisol-Ausschüttung assoziiert sind. Die Studienlage hierzu ist jedoch widersprüchlich. Verschiedene Subgruppen von Angstpatienten scheinen distinkte Reaktionsmuster hinsichtlich der Cortisol-Sekretion zu zeigen [14, 15]. Es gibt jedoch Hinweise für einen positiven Zusammenhang zwischen Angst und Cortisol in medizinisch gesunden Populationen [15, 16].

Veränderungen in der Cortisol-Ausschüttung wurden darüber hinaus in Bezug auf kardiale Risikofaktoren [17-19] sowie auch in Verbindung mit dem Vorliegen [20, 21] und dem Ausmaß kardialer Erkrankungen [22-25] beschrieben. Es gibt bislang jedoch keine Studie, die die Beziehung von Angst und Cortisol bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung untersucht hat.

## **2. Zielstellung**

Ziel dieser Arbeit war es, den Wissensstand hinsichtlich der Behandlung von Angstsymptomen bei KHK-Patienten und hinsichtlich zugrundeliegender Mechanismen des Zusammenhangs zwischen Angst und kardialer Prognose zu erweitern. Nachfolgend werden die konkreten Fragestellungen, die mit der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollten, ausformuliert.

### **2.1. Studie 1**

Studie 1 wurde als Pilotstudie im Sinne einer Machbarkeitsstudie für die nachfolgenden Studien 2 und 3 durchgeführt. Konkret sollten die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- a) Wie viele Patienten mit koronarer Herzerkrankung sind an der Teilnahme an einer psychotherapeutischen Gruppenintervention interessiert?
- b) Wie lässt sich der Spontanverlauf von Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit KHK beschreiben?
- c) Ist die geplante psychotherapeutische Gruppenintervention durchführbar und lassen sich Effekte hinsichtlich depressiver oder Angst-Symptome beobachten?

## 2.2. Studie 2

Die Ergebnisse bisheriger Studien beschreiben eine hohe Prävalenz von Angstsymptomen und Angststörungen bei Patienten mit KHK [1, 2]. Die Datenlage weist weiterhin darauf hin, dass sich Angst nicht nur auf das psychische Wohlergehen sondern auch auf den medizinischen Verlauf negativ auswirkt [3, 4, 6, 7], weswegen eine effektive Behandlung für diese Zielgruppe bedeutsam ist. Es gibt bislang keine randomisierten und kontrollierten Studien, die die Effekte einer spezifischen Intervention in einer selektierten Gruppe von KHK-Patienten mit erhöhten Angstwerten untersucht haben.

In Studie 2 sollte daher die folgende Fragestellung untersucht werden:

- a) Ist die untersuchte psychotherapeutische Gruppenintervention effektiv hinsichtlich einer Reduktion von Angstsymptomen bei Patienten mit erhöhten Angstwerten und bekannter KHK?

## 2.3. Studie 3

Veränderungen in der Cortisol-Sekretion wurden sowohl in Zusammenhang mit kardialen Erkrankungen und deren Risikofaktoren als auch in Zusammenhang mit Angststörungen beschrieben [15, 16, 20-25]. Sie stellen daher ein mögliches Verbindungsglied zwischen Angst und einer schlechteren kardialen Prognose dar. Die Beziehung von Angst und Cortisol bei Patienten mit KHK wurde bislang in keiner Studie untersucht.

Die folgenden Fragestellungen sollten daher mit Studie 3 untersucht werden:

- a) Lässt sich ein Zusammenhang zwischen Angst und Cortisol bei Patienten mit KHK nachweisen?
- b) Besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen Angst und Cortisol unabhängig von soziodemographischen, klinischen Faktoren und depressiver Symptomatik?
- c) Gibt es Zusammenhänge zwischen Cortisol und anderen medizinischen Faktoren?

## 3. Darstellung der Studien

### 3.1. Studie 1

*(Merswolken M, Albert W, Orth-Gomér K, Pauschinger M, Deter H-C. Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung: Spontanverlauf und Ergebnisse einer psychotherapeutischen Pilotstudie. Z Psychosom Med Psychother 2008, 54, 381-392.)*

### **3.1.1. Methode**

#### ***Studiendesign***

N=58 Koronarpatienten wurden in 2 kardiologischen Kliniken in Berlin rekrutiert und konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Depressivität und Ängstlichkeit wurden mithilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [26] zu drei Zeitpunkten erhoben (t0 = 0 Monate, t1 = 12 Monate, t2 = 18 Monate).

Zusätzlich wurden die Patienten zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich ihres Interesses, an einer psychotherapeutischen Gruppenintervention teilzunehmen, befragt.

Mit einer Subgruppe psychisch belasteter Patienten (N=9) wurde die 6-monatige psychotherapeutische Intervention durchgeführt und die Angst- und Depressions-Werte dieser Patienten mit den Verläufen einer unbehandelten, ebenfalls psychisch belasteten Kontrollgruppe (N = 14) verglichen.

#### ***Stichprobe***

N=58 Patienten mit gesicherter koronarer Herzerkrankung (Angiographie) wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA IV), einer akut lebensbedrohlichen Erkrankung außer der Herzerkrankung oder einer bekannten schweren psychischen Erkrankung.

Als zusätzliches Einschlusskriterium für die Interventions- und die Vergleichsgruppe wurde das Vorliegen erhöhter Angst- oder Depressions-Scores ( $\geq 7$ ) in einer der beiden HADS-Skalen definiert.

22,4% der Teilnehmer waren weiblich, das mittlere Alter betrug  $64 \pm 10$  Jahre. Bei einer Rücklaufquote von 65% liegen für N=38 Patienten vollständige Verlaufsdaten vor. Die ausgeschiedenen Patienten unterschieden sich in keiner der erhobenen Baselinevariablen von der Ausgangsstichprobe.

#### ***Erhebungsinstrumente***

Die Erhebung der Angst- und Depressionssymptomatik erfolgte mithilfe der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [26]. Diese ist ein gebräuchliches Instrument zur Erhebung von Angst und Depression bei Patienten mit KHK, weist gute Kennwerte in der Vorhersage von Angststörungen auf [27] und hat sich zudem als sensitiv für Veränderungen im Verlauf der Erkrankung und im Rahmen von Behandlungen erwiesen [28].

### ***Intervention***

Die angewendete Intervention basiert auf einem psychotherapeutischen Interventionsprogramm, dessen Effektivität im Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD) gezeigt wurde [9]. Das Programm wurde ins Deutsche übersetzt und modifiziert. Die sechsmonatige Intervention bestand aus zwölf wöchentlichen, psychotherapeutischen Gruppensitzungen und drei weiteren Sitzungen in monatlichem Abstand und umfasste die folgenden Themenbereiche: (1) Psychoedukation über die Herzerkrankung und Risikofaktoren, (2) Psychologische Auswirkungen der Herzerkrankung, (3) Stress: physiologische Reaktionen, persönliche Trigger, Stressmanagementstrategien und Vermittlung eines Entspannungsverfahrens (PMR), (4) Techniken zum Umgang mit negativen Emotionen (kognitive Umstrukturierung), (5) Auseinandersetzung mit Veränderungen im sozialen Umfeld und Training sozialer Fertigkeiten.

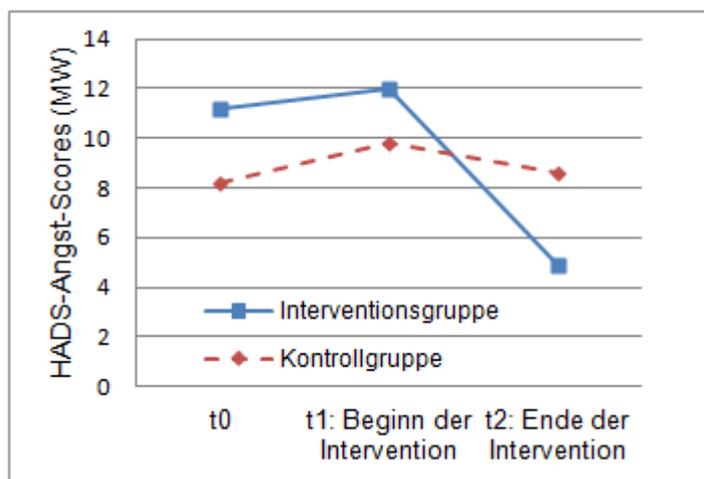
### ***Statistik***

Für die statistische Auswertung wurden aufgrund der geringen Stichproben-Größen ausschließlich nicht-parametrische Tests verwendet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests und Kruskal-Wallis-Tests bzw. bei kategorialen Daten mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests berechnet. Prä-post-Veränderungen innerhalb einer Gruppe wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests analysiert.

### **3.1.2. Ergebnis**

Von den befragten 58 Patienten äußerten 43% sicheres und weitere 22% eventuelles Interesse an einer psychotherapeutischen Gruppenintervention teilzunehmen. Von den Patienten mit erhöhten Angst- oder Depressivitätswerten in einer der HAD-Skalen waren dies 79%.

Der Spontanverlauf von Angst und Depression bei unbehandelten Patienten mit erhöhten Angst- und Depressionswerten zeigt eine hohe Stabilität der psychischen Belastung ohne psychotherapeutische Behandlung. Das Angstniveau der Kontrollgruppe veränderte sich weder von t0 zu t1 ( $p = 0.33$ ) noch von t1 zu t2 ( $p = 0.42$ ) signifikant (s. Abb. 1). Die Depressionswerte der Kontrollgruppe stiegen von t0 zu t1 signifikant an ( $p = 0.001$ ) und blieben von t1 zu t2 ebenfalls stabil ( $p = 0.25$ ). Die Intervention führte zu einer signifikanten Reduktion von Ängstlichkeit und Depressivität von im Mittel 60% ( $p = 0.02$ ). Diese Veränderungen waren im Vergleich zur unbehandelten Vergleichsgruppe signifikant ( $p = 0.005$ ).



**Abb. 1:** mittlere Angstscores im HADS der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten t0 (0 Monate), t1 (12 Monate), t2 (18 Monate) . Einschluss und Beginn der Intervention zu t1.

### 3.1.3. Diskussion

Die Ergebnisse von Studie 1 beschreiben den Spontanverlauf von Ängstlichkeit und Depressivität bei Patienten mit KHK über einen Zeitraum von 18 Monaten. Es zeigte sich, dass die Symptomatik der Patienten ohne Behandlung eine hohe Stabilität aufwies. Dies entspricht den Ergebnissen von Grace et al. [29], die persistierende Angstsymptome bei 50% der untersuchten Patienten nach Myokard-Infarkt über den Zeitraum von einem Jahr feststellten. In der gleichen Studie erwies sich Angst als Prädiktor für wiederkehrende koronare Ereignisse, was die Relevanz einer Angst vermindernenden Intervention hervorhebt.

Ein hoher Prozentsatz der Patienten in unserer Studie gab ein Interesse an, an einer psychotherapeutischen Intervention teilzunehmen. In dieser Pilotstudie zudem konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme an der Intervention zu einer signifikanten Reduktion der Angst- und Depressionssymptomatik führte.

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass es grundsätzlich einen Behandlungsbedarf und eine Behandlungsbereitschaft bei dieser Patientengruppe gibt und dass die untersuchte Intervention einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung der psychischen Belastung darstellt, der weiterer Überprüfung in einer kontrolliert-randomisierten Studie bedarf.

## 3.2. Studie 2

*(Merswolken M, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Zimmermann-Viehoff F, Deter HC. Treating anxiety in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. Psychother Psychosom 2011;80:365-70.)*

### 3.2.1. Methode

#### *Studiendesign*

62 Patienten mit dokumentierter KHK und erhöhten Angst-Scores wurden von Mai 2008 bis Dezember 2008 in zwei kardiologischen Kliniken in Berlin rekrutiert und konsekutiv in diese randomisiert-kontrollierte Studie eingeschlossen.

Die Teilnehmer wurden randomisiert einer der beiden Untersuchungsbedingungen zugewiesen. Patienten der Interventionsgruppe nahmen an einem 6-monatigen Gruppenpsychotherapie-Programm mit insgesamt 15 Sitzungen teil. Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine Intervention.

#### *Stichprobe*

Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten:

*Einschlusskriterien:*  $\leq 75$  Jahre, dokumentierte KHK (Myokard-Infarkt (MI) in der Vorgeschichte oder Angiographie), kein MI oder akutes Koronarsyndrom (ACS) oder Bypass-Operation (CABG) in den letzten 3 Monaten

Patienten, die die medizinischen Einschlusskriterien erfüllten, wurden mithilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gescreent und eingeschlossen, wenn sie einen Angstwert von  $\geq 8$  innerhalb der Angst-Subskala aufwiesen.

*Ausschlusskriterien:* geplante CABG in den nächsten 6 Monaten, Herzrhythmusstörungen oder Schrittmacher oder Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD), schwere Herzinsuffizienz (LVEF  $< 35\%$ ), Typ I Diabetes, chronische Infekte (z.B. rheumatoide Arthritis), Alkohol- oder Drogenmissbrauch, schwere medizinische (z.B. Krebs) oder psychische Erkrankung (z.B. Psychose, bipolare Störung).

Diese Kriterien wurden definiert, um eine gewisse Homogenität der Patienten zu gewährleisten. Außerdem war es ein Ziel, Patienten einzuschließen, die sich in einer relativ stabilen Phase der koronaren Erkrankung befanden. Ein weiteres Ziel war es, in Hinblick auf die Untersuchung biologischer und physiologischer Marker mögliche konfundierende Variablen auszuschließen.

Insgesamt 753 Patienten wurden gescreent. 62 Patienten konnten eingeschlossen werden. Nach einem drop-out von 10 Patienten (je 5 in der Interventions- und Kontrollgruppe) im Verlauf der Studie setzte sich die finale Studienstichprobe aus 52 Patienten zusammen. Die Interventions- und Kontrollgruppe zeigten in den meisten der

erhobenen Baseline-Variablen keine signifikanten Unterschiede. Variablen mit signifikanten Gruppenunterschieden wurden als Kontrollvariablen in die Analysen einbezogen.

### ***Erhebungsmethoden***

Die Erhebung von Angstsymptomen als Einschlusskriterium sowie als Zielkriterium für die Intervention erfolgte wie in Studie 1 mithilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [26]. Depressivität als Kontrollvariable wurde ebenfalls mithilfe des HADS-Fragebogens erhoben.

Zur Beschreibung der Stichprobe hinsichtlich des Vorliegens psychischer Störungen wurde eine Kurz-Form des Diagnostischen Interviews für psychische Störungen (DIPS) [30] eingesetzt. Dies ist ein strukturiertes Interview zur Diagnostik von Achse I Störungen basierend auf den Kriterien des DSM-IV.

### ***Intervention***

Da in Studie 2, anders als in der Pilotstudie, der Fokus explizit auf eine Angstbehandlung und nicht auf Depressivität gelegt wurde, wurde das Interventionsprogramm nochmals leicht modifiziert. Konkret haben sich die Inhalte von 2 Sitzungen geändert, die jetzt auf spezifische Angstsymptome und typische Angstmechanismen fokussieren.

### ***Statistik***

Für die Testung von Unterschiedshypothesen kamen  $\chi^2$ -Tests, t-Tests und ANOVAS zur Anwendung. Zur Testung und Kontrolle des Einflusses weiterer Einflussfaktoren auf den Interventionseffekt wurden kategoriale Variablen als zweiter Faktor in die ANOVA bzw. metrische Variablen als Kovariaten (ANCOVA) einbezogen. Die outcome-Analysen wurden als per-protocol-Analysen durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde mit  $p \geq 0.05$  für alle Analysen festgelegt.

## **3.2.2. Ergebnis**

Nach 6 Monaten bzw. nach Behandlungsende zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der HADS-Angst-Scores (Interventionsgruppe:  $p = 0.000$ ; Kontrollgruppe:  $p = 0.003$ ). Die Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Reduktion der Scores ( $p = 0.80$ ). Dieses Ergebnis änderte sich nicht nach Kontrolle von Alter, Geschlecht, Baseline-Angst- und Baseline-Depressions-Scores, Vorliegen einer manifesten Angststörung und sonstigen Baseline-Unterschieden. Um zu überprüfen, ob die Erkrankungsschwere einen Einfluss auf die Angstreduktion hatte oder mit

den Interventionseffekten interagierte, wurde zudem eine vordefinierte Auswahl an Variablen in die Analyse eingeschlossen. Keiner dieser Parameter (MI, CABG, LVEF, Zeit seit Erstdiagnose, Komorbidität) hatte einen signifikanten Einfluss.

### **3.2.3. Diskussion**

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine signifikante Reduktion der Angst-Scores über den Zeitraum von 6 Monaten. Diese Reduktion konnte in beiden Gruppen festgestellt werden und unterschied sich nicht signifikant voneinander. Dies Ergebnis änderte sich nicht nach Kontrolle des Einflusses verschiedener soziodemographischer, psychologischer oder medizinischer Parameter.

Wie lässt sich der fehlende Effekt der Intervention erklären? Trotz hohen Aufwands konnten auch einige andere Studien keine signifikanten Effekte von psychologischen Interventionen auf Angst oder andere psychische Symptome nachweisen [10, 11, 31]. Es wurden verschiedene Gründe hierfür diskutiert. Als wesentliche Einschränkung vieler Studien wurde der Einschluss unselektierter Patientengruppen gesehen, der die Effekte von Interventionen auf belastete Patientenkollektive verdecken könnte. Unserer Ergebnisse widersprechen dieser Argumentation. Eine Stärke der Studie war der ausschließliche Einschluss von Patienten mit erhöhten Angstwerten. Dennoch konnten kein Effekt der Intervention nachgewiesen werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass die Intervention nicht spezifisch genug für die Patienten war. In anderen Studien zeigte sich, dass verschiedene Patientengruppen, z.B. männliche und weibliche Patienten, unterschiedlich auf Interventionen reagierten [10, 13]. In Zusammenhang mit der Behandlung von Depression wurde außerdem vorgeschlagen, zwischen verschiedenen Subtypen von Depression zu unterscheiden, und Interventionen auf diese zuzuschneiden [32, 33]. Die geringe Stichprobengröße dieser Studie lässt eine zuverlässige Durchführung solcher Subgruppenanalysen nicht zu, so dass dieser Erklärungsansatz mit der vorliegenden Studie nicht überprüft werden kann.

Zusammenfassend hat sich in der vorliegenden Studie die eingesetzte Intervention nicht als effektiv in der Behandlung von Angst bei Patienten mit KHK erwiesen. Dies entspricht den in anderen Studien beschriebenen Schwierigkeiten, die psychologische Belastung von Patienten mit KHK zu verringern. Es lässt sich auf Basis der Ergebnisse jedoch keine Aussage darüber treffen, ob Veränderungen in der Intervention, dem Format, den Inhalten, der Dauer oder Intensität die Ergebnisse geändert hätten. Es bleibt weiterhin unklar, welche Art von Intervention am besten für Patienten mit KHK und erhöhten Angstwerten

geeignet wäre. Aus den Erfahrungen dieser Studie lässt sich für zukünftige Studien als Empfehlung ableiten, eine Analyse von Subgruppen und eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Subtypen von Angst einzubeziehen, um herauszufinden, welche Patienten auf welche Art von Behandlung ansprechen.

### **3.3. Studie 3**

*(Merswolken M, Deter HC, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Weber CS. Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. Int J Behav Med 2012, DOI: 10.1007/s12529-012-9233-6.)*

#### **3.3.1. Methode**

##### ***Studiendesign***

Die Studie ist eine Substudie von Studie 2. Eine Substichprobe von N=47 Patienten der Ausgangsstichprobe (N=62; siehe Studie 2) nahm an der Cortisol-Studie teil und war bereit, Speichelproben entsprechend des Protokolls zu sammeln und abzugeben. Erhoben wurde die morgendliche „cortisol awakening response“ mithilfe von 4 Speichelproben.

Aufgrund der Einschlusskriterien wiesen alle Patienten erhöhte Angstwerte ( $\geq 8$ ) auf. Für die Analyse des Effektes von Angst wurden daher 2 Subgruppen basierend auf den Angst-Scores im HADS-Fragebogen gebildet. Als cut-off wurden Werte  $\geq 11$  gewählt. Verglichen wurden Patienten mit hohen ( $\geq 11$ ) Werten auf der HADS-Angstskala und Patienten mit moderat erhöhten Angstwerten (8-10). 59.6% der Patienten zeigten erhöhte Angstwerte entsprechend dieses Kriteriums.

##### ***Stichprobe***

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den Kriterien von Studie 2.

27.7% der 47 Teilnehmer waren weiblich, das mittlere Alter der Teilnehmer betrug  $61.6 \pm 7.8$  Jahre. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten mindestens einen Infarkt in der Anamnese, ein Drittel eine Bypass-Operation. Die Teilnehmer unterschieden sich nicht hinsichtlich der Medikation.

##### ***Erhebungsmethoden***

Die Erhebung von Angstsymptomen und Depressivität erfolgte wie in Studie 1 und 2 mithilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Zur Analyse möglicher Veränderungen in der Cortisol-Sekretion wurde die cortisol awakening response (CAR) verwendet, die als reliabler Messwert der HPA-Achsen-

Regulation gilt und sensitiv auf psychologische Faktoren reagiert [34]. Hierfür wurden die Teilnehmer gebeten, an einem Morgen 4 Speichelproben 0, +30, +45 und +60 Minuten nach dem Aufwachen zu sammeln. Die Proben wurden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert und dann im Labor zur Analyse aufbereitet.

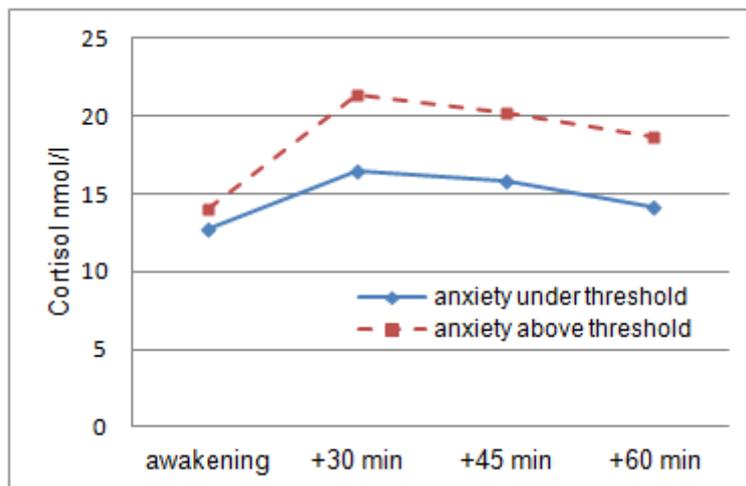
### ***Statistik***

Als Messwerte für die Aufwachreaktion wurden die „areas under the curve with respect to increase“ (AUC<sub>i</sub>) und die „areas under the curve with respect to ground“ (AUC<sub>g</sub>) entsprechend der Formeln von Pruessner et al. [35] berechnet. AUC<sub>g</sub>-Werte spiegeln dabei die Gesamt-Cortisol-Sekretion in der ersten Stunde nach dem Aufwachen, während die AUC<sub>i</sub>-Werte den Anstieg der Cortisol-Werte nach dem Aufwachen, also die eigentliche Aufwachreaktion betonen.

Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson und *t*-Tests wurden verwendet, um Assoziationen zwischen den AUC-Werten und Baseline-Variablen zu testen. Zur Überprüfung und Kontrolle des Einflusses anderer Variablen auf die Zusammenhänge zwischen Angst- und Cortisol-Werten wurden lineare Regressionsanalysen (Einschluss-Methode) mit AUC<sub>g</sub> und AUC<sub>i</sub> als abhängige Variablen berechnet. Kontrolliert wurden der Einfluss der Variablen „Depressivität“ (HADS-Depressionsskala), „Alter“, „Geschlecht“, „LVEF“ (als Marker für die Schwere der Herzerkrankung) und „Infarkt in der Anamnese“. Statistische Signifikanz wurde mit  $p \geq 0.05$  für alle Analysen festgelegt.

### **3.3.2. Ergebnis**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen signifikante Zusammenhänge zwischen Angst- und morgendlichen Cortisol-Werten. Verglichen mit Patienten mit moderat erhöhten Angstwerten wiesen Patienten mit hohen Angstwerten signifikant höhere Gesamt-Cortisol-Werte (AUC<sub>g</sub>) nach dem Aufwachen auf ( $p = 0.04$ ). Diese Assoziation zeigte sich auch nach statistischer Kontrolle des Einflusses der Variablen „Infarkt“, „LVEF“ und „Depressivität“ ( $p = 0.05$ ). Es ließ sich außerdem ein Trend in Richtung eines stärkeren Cortisol-Anstiegs nach dem Aufwachen (AUC<sub>i</sub>) bei Patienten mit hohen Angstwerten feststellen, der jedoch in bivariaten Analysen keine Signifikanz erreichte ( $p = 0.08$ ). In den multivariaten Berechnungen erwies sich Angst hingegen nach Kontrolle von „Infarkt“, „LVEF“ und „Depressivität“ als signifikanter ( $p = 0.04$ ) und nach Kontrolle von „Alter“, „Geschlecht“ und „Depressivität“ als marginal signifikanter Prädiktor von AUC<sub>i</sub> ( $p = 0.07$ ).



**Abb. 2:** Cortisol-Verlaufprofile nach dem Aufwachen verglichen für KHK-Patienten mit Angstwerten oberhalb ( $\geq 11$ ) und unterhalb ( $< 11$ ) des cut-off

Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der morgendlichen Cortisol-Sekretion und Depressivität, Geschlecht, CABG, LVEF, Diabetes, Bluthochdruck, Medikation, Rauchverhalten, BMI oder dem Zeitpunkt des Aufwachens auf. Patienten mit einem Infarkt in der Anamnese wiesen signifikant geringere AUCg-Werte auf, verglichen mit Patienten ohne vorangegangenen Infarkt ( $p = 0.02$ ).

### 3.3.3. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen Unterschiede in der morgendlichen Cortisol-Ausschüttung in Abhängigkeit von der Höhe der Angstwerte bei Patienten mit KHK. Sie stimmen mit den Ergebnissen von zwei weiteren Studien überein, die einen positiven Zusammenhang zwischen der cortisol awakening response und Angststörungen bei medizinisch gesunden Probanden festgestellt haben [15, 16].

Erhöhte Angstwerte wurden in verschiedenen Studien als Risikofaktoren hinsichtlich kardialer Erkrankungen beschrieben [6, 7]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bislang noch nicht abschließend geklärt. Es wurde vermutet, dass eine Dysregulation der HPA-Achse an der Pathogenese und Progression der KHK über eine negative Beeinflussung weiterer kardialer Risikofaktoren beteiligt sein könnte. Der Befund veränderter Cortisol-Werte in Zusammenhang mit erhöhten Angstwerten liefert daher einen weiteren Hinweis, dass eine Dysregulation der HPA-Achse ein mögliches Bindeglied zwischen Angst und schlechterer kardialer Prognose ist. Allerdings basieren die Ergebnisse dieser, wie auch anderer Studien auf Querschnitts-Erhebungen und müssen in Längsschnitt-Studien verifiziert werden, um kausale Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Ein weiterer Befund dieser Studie ist, dass übereinstimmend mit den Befunden anderer Studien [36] kein Zusammenhang zwischen der Cortisol-Ausschüttung und der kardialen Funktion gemessen anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion festzustellen war. Das Vorliegen eines Myokard-Infarktes in der Anamnese erwies sich jedoch als signifikanter Prädiktor für eine geringere Cortisol-Gesamtausschüttung (AUGg) am Morgen. Dieser Befund lässt sich nur schwer interpretieren, da keine vergleichbare Studie in der Literatur zu finden ist. Generell zeichnen sich die Studien, die Zusammenhänge zwischen kardialen Erkrankungen und der Ausschüttung von Cortisol untersucht haben, durch eine große Heterogenität in den verwendeten Methoden und Stichproben wie auch in den beschriebenen Ergebnissen aus [22-25, 37-39]. Am ehesten lässt sich daher aus unserem Befund schlussfolgern, dass es für zukünftige Studien relevant sein könnte, zwischen verschiedenen Subgruppen von KHK-Patienten zu unterscheiden.

#### **4. Gesamtdiskussion und Schlussfolgerung**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte im Kontext von Angst und koronarer Herzerkrankung beleuchtet.

Die Ergebnisse von Studie 1 belegen und bestätigen den Behandlungsbedarf und -wunsch von Patienten mit KHK hinsichtlich psychischer Beeinträchtigungen. In der Praxis bleiben psychische Beschwerden bei KHK-Patienten häufig unerkannt und somit unbehandelt [29, 40], was nicht zuletzt auch auf eine unzureichende Verfügbarkeit von adäquaten Angeboten zurückführbar sein könnte, die es sowohl den behandelnden Kardiologen als auch den Patienten erschwert, eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Die vielversprechenden Ergebnisse der Pilotstudie hinsichtlich der Effektivität der von uns angewandten Intervention ließen sich in der randomisiert-kontrollierten Studie 2 nicht bestätigen. Dies lässt sich nicht zuletzt durch eine mögliche Verzerrung durch die sehr kleine Stichprobe der ersten Studie und die nicht-randomisierte Zuordnung zu den Studienbedingungen erklären. Es muss geschlussfolgert werden, dass die Intervention in der beschriebenen Form keine signifikanten Effekte hatte. Aus den Ergebnissen der Studie 2 lässt sich für zukünftige Studien die Empfehlung ableiten, Programme noch spezifischer auf Patienten zuzuschneiden und eine Analyse differentieller Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen von Patienten anzustreben.

Schließlich leisten die Ergebnisse der Studie 3 einen Beitrag zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen des Zusammenhangs zwischen Angst und kardialer Prognose. Der Befund einer signifikant erhöhten morgendlichen Cortisol-

Ausschüttung und der Tendenz eines stärkeren Anstiegs des Cortisols bei KHK-Patienten mit hohen Angstwerten liefert einen weiteren Hinweis für eine mögliche Beteiligung einer HPA-Achsen-Dysregulation an dem Zusammenhang zwischen Angst und KHK.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom* 2007;76:354-60.
- [2] Fava GA, Porcelli P, Rafanelli C, Mangelli L, Grandi S. The spectrum of anxiety disorders in the medically ill. *J Clin Psychiatry* 2010;71:910-14.
- [3] Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-Year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62-71.
- [4] Sullivan MD, LaCroix AZ, Spertus JA, Hecht J. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:1135-1138.
- [5] Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192–217.
- [6] Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38-46.
- [7] Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563-69.
- [8] Linden W. Psychological treatments in cardiac rehabilitation: review of rationales and outcomes. *J Psychosom Res* 2000;48:443-54.
- [9] Orth-Gomér K, Schneidermann N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease. The Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25-32.
- [10] Frasure-Smith N, Lespérance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, Wolfson C, Bourassa MG. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:473-79.
- [11] Jones DA, West RR. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 1996;313:1517-21.
- [12] Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-79.

- [13] Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
- [14] Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:207-14.
- [15] Vreeburg SA, Zitman FS, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, Hoogendijk WJG, Smit JH, Penninx BWJH. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med* 2010;72:340-47.
- [16] Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, Reynolds CF, Lenze EJ. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:773-81.
- [17] Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res* 2004;64:217-26.
- [18] von Känel R, Mausbach BT, Kudielka BM, Orth-Gomér K. Relation of morning serum cortisol to prothrombotic activity in women with stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:165-72.
- [19] Rosmond R, Björntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000;247:188-97.
- [20] Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:35-47.
- [21] Vreeburg SA, Kruijtzter BP, van Pelt J, van Dyck R, DeRijk RH, Hoogendijk WJ, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1109-20.
- [22] Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 1977;26:151-62.
- [23] Matthews K, Schwartz J, Cohen S, Seeman T. Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. *Psychosom Med* 2006;68:657-61.
- [24] Nijm J, Kristenson M, Olsson AG, Jonasson L. Impaired cortisol response to acute stressors in patients with coronary disease. Implications for inflammatory activity. *J Intern Med* 2007;262:375-84.

- [25] Dekker MJ, Koper JW, van Aken MO, Pols HA, Hofman A, de Jong FH, Kirschbaum C, Witteman JC, Lamberts SW, Tiemeier H. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3741-7.
- [26] Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Bern: Huber; 1995.
- [27] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69-77.
- [28] Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997;42:17-41.
- [29] Grace SL, Abbey SE, Irvine J, Shnek ZM, Stewart DE. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events. *Psychother Psychosom* 2004;73:344-52.
- [30] Schneider S, Margraf J. DIPS: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen. Berlin: Springer; 2006.
- [31] Michalsen A, Grossman P, Lehmann N, Knoblauch NTM, Paul A, Moebus S, Budde T, Dobos GJ. Psychological and quality-of-life outcomes from a comprehensive stress reduction and lifestyle program in patients with coronary artery disease: results of a randomized trial. *Psychother Psychosom* 2005;74:344-52.
- [32] Bech P. Struggle for subtypes in primary and secondary depression and their mode-specific treatment or healing. *Psychother Psychosom* 2010;79:331-8.
- [33] Lichtenberg P, Belmaker RH. Subtyping major depressive disorder. *Psychother Psychosom* 2010;79:131-5.
- [34] Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2009;72:67-73.
- [35] Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:916-31.
- [36] Otte C, Marmar CR, Pipkin SS, Moos R, Browner WS, Whooley MA. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2004;56:241-7.
- [37] Whitehead DL, Perkins-Porras L, Strike PC, Magid K, Steptoe A. Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with type-D personality. *J Psychosom Res* 2007;62:419-25.
- [38] Hauner H, Bogner E, Blum A. Body fat distribution and its association with metabolic and hormonal risk factors in women with angiographically assessed coronary artery

disease: evidence for the presence of a metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 1994;105:209-16.

- [39] Schwertner H, Troxler R, Uhl G, Jackson WG. Relationship between cortisol and cholesterol in men with coronary artery disease and type A behavior. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1984;4:59-64.
- [40] Härter, M., Woll, S., Reuter, K., Wunch, A., Bengel, J. (2004). Recognition of psychiatric disorders in musculoskeletal and cardiovascular rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 87, 1192-7.

## Anhang

### I. Anteilserklärung

Melanie Merswolken hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. Merswolken M, Albert W, Orth-Gomér K, Pauschinger M, Deter H-C. Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung: Spontanverlauf und Ergebnisse einer psychotherapeutischen Pilotstudie. Z Psychosom Med Psychother 2008, 54, 381-392.

Anteil: 80%

- Rekrutierung der Patienten
- Durchführung der Studie: Datenerhebung, Dateneingabe, statistische Analysen
- Ergebnisinterpretation und Diskussion
- Literaturrecherche
- Erstellung, Überarbeitung und Einreichen des Manuskripts

2. Merswolken M, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Zimmermann-Viehoff F, Deter HC. Treating anxiety in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. Psychother Psychosom 2011;80:365-70.

Anteil: 80%

- Rekrutierung der Patienten
- Planung und Durchführung der Studie: Datenerhebung, Dateneingabe, statistische Analysen
- Modifikation des Interventionsprogramms
- Betreuung der Gruppen-Therapeutinnen
- Ergebnisinterpretation und Diskussion
- Literaturrecherche
- Erstellung, Überarbeitung und Einreichen des Manuskripts

3. Merswolken M, Deter HC, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Weber CS. Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. Int J Behav Med 2012, DOI: 10.1007/s12529-012-9233-6.

Anteil: 70%

- Rekrutierung der Patienten
- Planung und Durchführung der Studie: Datenerhebung, Dateneingabe, statistische Analysen
- Ergebnisinterpretation und Diskussion
- Literaturrecherche
- Erstellung, Überarbeitung und Einreichen des Manuskripts

.....  
Prof. Dr. H.- C. Deter

.....  
Dipl. Psych. M. Merswolken

## II. Ausgewählte Publikationen

1. Merswolken M, Albert W, Orth-Gomér K, Pauschinger M, Deter H-C. Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung: Spontanverlauf und Ergebnisse einer psychotherapeutischen Pilotstudie. *Z Psychosom Med Psychother* 2008, 54, 381-392.

Impact-Faktor: 1.500

2. Merswolken M, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Zimmermann-Viehoff F, Deter HC. Treating anxiety in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2011;80:365-70.

Impact-Faktor: 6.284

3. Merswolken M, Deter HC, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Weber CS. Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. *Int J Behav Med* 2012, DOI: 10.1007/s12529-012-9233-6.

Impact-Faktor: 2.625

### **III. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

#### IV. Publikationsliste

##### Wissenschaftliche Artikel (peer-reviewed)

**Merswolken M**, Albert W, Orth-Gomér K, Pauschinger M, Deter H-C. Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung: Spontanverlauf und Ergebnisse einer psychotherapeutischen Pilotstudie. *Z Psychosom Med Psychother* 2008, 54, 381-392.

Zimmermann-Viehoff F, Weber CS, **Merswolken M**, Rudat M, Deter HC. Low anxiety males display higher degree of salt sensitivity, increased autonomic reactivity, and higher defensiveness. *Am J Hypertens* 2008;21:1292-7.

Zimmermann-Viehoff F, Orth-Gomer K, Wang HX, Deter HC, **Merswolken M**, Ghadiyali Z, Weber CS. Depressive symptoms and heart rate variability in younger women after an acute coronary event. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:509-13.

**Merswolken M**, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Zimmermann-Viehoff F, Deter HC. Treating anxiety in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2011;80:365-70.

**Merswolken M**, Deter HC, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Weber CS. Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. *Int J Behav Med* 2012, DOI: 10.1007/s12529-012-9233-6.

##### Buchbeiträge und Artikel in Journalen ohne Review-Board

**Merswolken M**, Orth-Gomér K, Deter HC (2009). Psychosocial Interventions in Women with Coronary Heart Disease. In Sher L (Editor): *Psychological Factors and Cardiovascular Disorders*. New York: Nova Science Publishers.

**Merswolken M**, Orth-Gomér K, Deter HC (2009). Psychosomatische Behandlungsaspekte bei Frauen mit koronarer Herzerkrankung. *Ärztliche Psychotherapie*;4:75-80.

##### Präsentationen / Vorträge und Poster

**Merswolken M**. Ängstlichkeit und Depressivität bei KHK-Patienten – Ergebnisse einer Pilotstudie. Gemeinsamer Kongress der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie. Leipzig, 21.-24. September 2006, Vortrag

**Merswolken M**. Angst und Depression bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK): 2-Jahres-Verlauf mit und ohne psychotherapeutische Behandlung - Ergebnisse einer Pilotstudie. 58. Tagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin. Nürnberg, 21.-24. März 2007, Poster

**Merswolken M**, Albert W, Orth-Gomér K, Pauschinger M, Deter H-C. Depression, anxiety and motivation to participate in a psychosomatic intervention in patients with coronary heart disease: What effects does gender have?. 4th Berlin Symposium Sex and Gender in Medicine. Berlin, 11.-12. Oktober 2007, Poster

**Merswolken M**, Deter HC, Albert W, Orth-Gomér K, Herrmann-Lingen C, Albus C und die SPIRR-CAD-Arbeitsgruppe. Depression und Angst im Verlauf der koronaren Herzerkrankung und Möglichkeiten einer psychotherapeutischen Behandlung. 6. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung und 2. Nationalen Präventionskongress in Deutschland. Dresden, 24.10. – 27.10.2007, Vortrag

**Merswolken M**, Siebenhüner S, Orth-Gomér K, Albert W, Weber C, Deter HC. Angst und Angstbehandlung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. 60. Arbeitstagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM). Mainz, 18.-21. März 2009,Poster

## **V. Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Melanie Merswolken, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Koronare Herzerkrankung und Angst – Effekte einer psychotherapeutischen Behandlung und biologische Grundlagen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Melanie Merswolken

## **VI. Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. Hans-Christian Deter danken, der mich zu dieser Arbeit ermutigt und mir die Mittel zur Verfügung gestellt hat, die diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.

Dazu gehören auch all jene Mitarbeiter der Klinik für Psychosomatik der Charité und des Deutschen Herzzentrums Berlin, die unmittelbar an der Datenerhebung und Durchführung meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Hierbei möchte ich besonders herausheben: Sabine Siebenhüner, Bärbel Girresch, Friederike von Schwerin, Anita Hudalla und Dr. Dipl.-Psych. Wolfgang Albert.

Prof. Dr. Kristina Orth-Gomér danke ich für ihre Anregungen sowie auch für ihre wertvollen fachlichen und inhaltlichen Beiträge zu meiner Arbeit.

Herzlich danken möchte ich Thomas Morton und Kirsten Baschin dafür, dass sie sich die Mühe gemacht haben, sich durch verschiedene Versionen meiner Publikationen zu arbeiten und diese durch ihre Rückmeldungen zu bereichern.

Großer Dank gilt außerdem Christine Schmidt für die emotionale Unterstützung und Anteilnahme, mit der sie mich durch den gesamten Prozess dieser Arbeit begleitet hat.

Schließlich danke ich meinen Eltern für die kontinuierliche Förderung meines beruflichen Werdegangs und all meinen Freunden, die mir während dieser Zeit ermutigend zur Seite standen.