

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Campus Mitte

DISSERTATION

BDNF-Serumkonzentration bei KHK-Patienten mit und ohne Angsterkrankungen

– *Eine Biomarkeranalyse im Rahmen der CDCare Studie* –

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Von
Victoria Engelmann, M.A.
aus Tomsk, Russische Föderation

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VIII
Abstract	IX
1. Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit	2
1.1.1 Krankheitsbild und Epidemiologie der KHK	2
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der KHK	2
1.1.2.1 Somatische Faktoren	3
1.1.2.2 Psychische Faktoren	4
1.1.2.3 Soziale Faktoren	4
1.2 Angststörungen	6
1.2.1 Diagnostische Differenzierung und Klassifikation der Angststörungen	7
1.2.2 Klinische Bilder und Diagnosekriterien	10
1.2.2.1 Panikstörung	10
1.2.2.2 Agoraphobie	11
1.2.2.3 Spezifische Phobie	11
1.2.2.4 Soziale Phobie	12
1.2.2.5 Generalisierte Angststörung	13
1.2.3 Epidemiologie	14
1.2.4 Prävalenz von Angsterkrankungen bei KHK-Patienten	15
1.2.5 Pathogenese	17
1.2.5.1 Neuroanatomische Ursachen	18
1.2.5.2 Neurobiologische und genetische Ursachen	18
1.2.5.2.1 Neurotrophinhypothese	21
1.2.5.3 Psychologische Modelle der Angstentstehung	22
1.2.5.3.1 Angsttheorien nach Sigmund Freud	22
1.2.5.3.2 Angsttheorie nach Bowlby (Bindungsmodell)	22

1.2.5.3.3 Zwei-Faktoren-Modell nach Mowrer und Biological Preparedness	23
1.2.5.4 Fazit	23
1.2.6 Therapie der Angsterkrankungen	24
1.2.6.1 Pharmakotherapie	24
1.2.6.2 Psychotherapie	26
1.2.6.3 Weitere therapeutische Maßnahmen	27
1.3 BDNF	28
1.3.1 BDNF als Vertreter der Gruppe der Neurotrophine	28
1.3.2 Signaltransduktion der Neurotrophine	29
1.3.3 Lokalisation und Funktion der Neurotrophine	30
1.3.4 Neurotrophine und neurotrophin-assoziierte Erkrankungen	31
1.3.5 BDNF, KHK und Angsterkrankungen	32
1.4 Zielsetzung	33
2. Methoden	33
2.1 CDCare Hauptstudie	33
2.1.1 Ablauf und Zielsetzung	33
2.1.2 Erfassung von Angststörungen	34
2.2 CDCare Biomarker- Substudie	35
2.2.1 Ablauf und Zielsetzung	35
2.2.2 Blutprobengewinnung und BDNF-Bestimmung	36
2.2.3 Erfassung von Variablen	36
2.3 Statistische Analysen	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Selektionsverfahren der Studiendaten	38
3.2 Stichprobencharakteristika	39
3.3 BDNF bei den KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen	40
3.4 Explorative Analyse: BDNF und die jeweilige Angststörung	42
3.5 BDNF, Angstdiagnosen und Störvariablen	43
3.6 Angst und Alter	44
3.7 BDNF bei Patienten mit und ohne Angststörung	45
4. Diskussion	48
4.1 Zusammenhang zwischen den BDNF-Serumkonzentrationen und	

Angstdiagnosen	48
4.2 BDNF: die relevanten Einflussgrößen	50
4.3 BDNF und die Geschlechtsspezifität	52
4.4 Limitationen der Studie	52
4.5 Schlussfolgerung	53
5. Literaturverzeichnis	X
6. Anhang	XXV
6.1 Abbildung A: Literaturrecherche: Suchbegriffe	XXV
6.2 Tabelle A: Vorgehensweise bei der Literaturrecherche	XXV
6.3 Tabelle B: Übersicht über die eingeschlossenen und analysierten Studien	XXVI
7. Eidesstattliche Versicherung	XXVIII
8. Lebenslauf	XXVIX
9. Danksagung	XXXI

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Die multiaxiale Struktur des DSM-IV	8
Tabelle 2:	DSM-IV: Angststörungen	9
Tabelle 3:	Selektionsverfahren der Studiendaten	38
Tabelle 4:	Stichprobencharakteristika	40
Tabelle 5:	Geschlechtsverteilung und BDNF-Mittelwerte bei Patienten mit und ohne Angststörungen	41
Tabelle 6:	BDNF-Mittelwerte bei jeweiliger Angststörung	42
Tabelle 7:	Korrelationen zwischen möglichen Störvariablen und BDNF	43
Tabelle 8:	BDNF und Angst mit und ohne Ausschluss der Störvariablen	44
Tabelle 9:	BDNF und Alter bei Patienten mit und ohne Angstdiagnose(n)	45
Tabelle 10:	Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion	46
Tabelle 11:	Akutes Koronarsyndrom innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion	47
Tabelle 12:	Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion	47
Tabelle 13:	LVEF-Werte innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion	47
Abbildung 1:	Grafische Darstellung der BDNF-Mittelwerte bei den Geschlechtern in Abhängigkeit von Diagnose	41

Abkürzungsverzeichnis

ACS/AKS	Acute Coronary Syndrome/ akutes Koronarsyndrom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Anxiety Disease
ADIS- IV	Anxiety Disorders Interview Schedule-IV
AHA	American Heart Association
APA	American Psychological Association
BDI-II	Beck Depression Inventory II
BDNF	Brain- Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
CCK-B	Cholezystokinin-B
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRF	Corticotropin Releasing Faktor
DSM-IV/5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FU	Follow Up
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAS/GAD	Generalisierte Angststörung (engl. Generalized Anxiety Disorder)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High-Density-Lipoprotein
HPA/HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten), 10.Revision
KHK	Koronare Herzkrankheit
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LTP	Langzeitpotenzierungen
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MAO	Monoaminoxidase
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MDE/D	Major Depressive Episode/ Disorder
NAD(P)H	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaSSA	Noradrenerge und Spezifisch Serotonerge Antidepressiva

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PD	Panic Disorder
PHQ	Patient Health Questionnaire
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomized Controlled Study
RIMA	Reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase A
RS	Research Support
SAS	Soziale Phobie
SNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor/ selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SP	Spezifische Phobie
SSAI	Spielberger State-Anxiety Inventory
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/ selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
STAI	Spielberger Trait-Anxiety Inventory
STH	Somatotropes Hormon
TG	Triglyzerid
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
WHO	World Health Organisation (Internationale Weltgesundheitsorganisation)

BDNF-Serumkonzentration bei KHK-Patienten mit und ohne Angsterkrankungen

– Eine Biomarkeranalyse im Rahmen der CDCare Studie –

Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich der koronaren Herzkrankheit (KHK) und akuter Myokardinfarkt als deren Komplikation stellen seit Jahren deutschlandweit die häufigste Todesursache dar. KHK und Angststörungen erweisen sich häufig als eine Komorbidität und bilden in corpore ein multidimensionales Krankheitsbild, welches eine erhöhte Inanspruchnahme der medizinischen Leistungen einerseits sowie eine umfassendere Therapie und Betreuung andererseits benötigt. Der Zusammenhang der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)-Konzentration im Serum depressiver Patienten gegenüber gesunder Kontrollgruppe ist bereits durch mehrere Forschungsprojekte beobachtet worden. Die vorliegende Untersuchung soll diesen Zusammenhang zwischen der BDNF-Serumkonzentration und Angsterkrankungen sowie deren Prävalenz bei KHK-Patienten darstellen.

Methoden

Im Zeitraum 07/2012 bis 07/2014 wurden stationär aufgenommenen KHK-Patienten in die prospektive Kohortenstudie CDCare eingeschlossen. Zur Diagnostik der Depression und Angst wurden das *Composite International Diagnostic Interview* für DSM IV (*CIDI*), der *Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*, sowie die Depressionsskala der *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)* verwendet. Die Anzahl der bereits rekrutierten Patienten der Hauptstudie bildete die Grundlage für den Einschluss von 322 Probanden für die Biomarkerstudie. Es wurde mithilfe des Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) die BDNF-Serumkonzentration der Probanden bestimmt. Zur Darstellung der Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen wurden multifaktorielle Varianzanalysen durchgeführt sowie mit BDNF im Zusammenhang stehende Faktoren bestimmt.

Ergebnisse

Die BDNF-Serumkonzentrationswerte bei den KHK-Patienten mit komorbider Angststörung zeigten keine Unterschiede zu den Werten von Probanden, die nicht unter einer Angststörung leiden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Angstdiagnose und den entsprechenden BDNF-Serumkonzentrationswerten, konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der Studienziele und der verwendeten Methoden konnte kein Zusammenhang zwischen der BDNF-Serumkonzentration bei den KHK-Patienten mit und ohne eine komorbide Angsterkrankung beobachtet werden. Um eine Aussage zur möglichen Verwendung des BDNF als Biomarker für den Verlauf und Therapie der Angsterkrankungen treffen zu können, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Serum Levels of BDNF in Patients Suffering from CHD with and without an accompanying Anxiety Disorder – a Biomarker Analysis within the CDCare Study –

Introduction

Cardiovascular illnesses, including Coronary Heart Disease (CHD) and acute myocardial infarction, continue to be the leading cause of death in Germany. CHD and anxiety disorders are common comorbidities, together forming a complex, multidimensional clinical picture, which necessitates not only an increased number of medical interventions, but also a more comprehensive strategy regarding therapy and patient care. The correlation between levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the serum of patients suffering from depression versus those of patients in the control group has already been observed in multiple studies. The following study aims to demonstrate the correlation between serum levels of BDNF and anxiety disorder, as well as the prevalence of both in patients suffering from CHD.

Methods

In the period between 07/2012 and 07/2014 we recruited in-house patients suffering from CHD for CDCare, a prospective cohort study. To diagnose depression and anxiety we employed the *Composite International Diagnostic Interview for DSM IV (CIDI)*, the *Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*, as well as the *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)*. Choosing from a pool of patients already selected for the primary study, we were able to enroll 322 patients for the biomarker study. Utilizing an Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) we were able to determine the levels of BDNF in our subjects' serum. To demonstrate the differences between the investigated groups, we performed multifactorial variance analyses, and furthermore determined a series of factors which correlate to BDNF.

Results

The BDNF serum levels in CHD patients with an anxiety disorder as a comorbidity, showed no difference compared with those of CHD patients without an anxiety disorder. A significant correlation between the diagnosis of anxiety and elevated BDNF serum levels could not be verified.

Conclusion

Regarding the aims of our investigation and the methods employed, we were unable to establish a correlation between the serum levels of BDNF in patients suffering from CHD with or without the comorbidity of an anxiety disorder. In order to assert the relevance and possible application of BDNF as a biomarker for the progress monitoring and therapy of patients suffering from anxiety disorders, further investigations would be necessary.

*„Der Kummer, der nicht spricht,
nagt am Herzen, bis es bricht.“*

William Shakespeare

1. Einleitung

Der Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit (KHK) und den Symptomen psychischer Störungen wurde bereits mehrmals untersucht. Es ist bekannt, dass die KHK-Patienten häufig unter Depression und verminderter Lebensqualität leiden (Känel 2014, Alosaimi et al. 2012). Die Mehrzahl der Untersuchungen beschäftigte sich mit den psychosozialen Risikofaktoren für die Entstehung der KHK sowie der Rolle komorbider psychischer Störungen und betrachtete in erster Linie den Einfluss der Depression auf die KHK-Pathogenese (vgl. Rutledge et al. 2013).

Die neueren psychokardiologischen Studien haben jedoch gezeigt, dass Angstsymptomatik bei KHK-Patienten sehr häufig eine Begleiterscheinung darstellt. Es sind bereits Prävalenzraten von bis zu 30% für Angststörungen im Rahmen einer KHK beschrieben (Härter et al. 2007, Fava et al. 2010). Weitere Meta-Analysen zeigen, dass Angst als ein eigenständiger Risikofaktor für die KHK-Entstehung bei der Normalbevölkerung betrachtet werden kann. Bei den Patienten mit manifester KHK verschlechtern Angststörungen signifikant den Verlauf der Krankheit und die Prognose, indem sie das Risiko erneuter kardialen Ereignisse wie Re-Infarkt, erhöhen (Roest et al. 2010).

Der Einfluss von Angst auf den Verlauf der KHK und das psychische Wohlbefinden der KHK-Patienten stellt also ein breites Forschungsfeld dar, das vor allem bei den neurobiologischen Mechanismen der Krankheitsentstehung viele Fragen aufwirft.

Als einer der Mechanismen des Einflusses von Angst auf die KHK-Pathogenese wurde in mehreren Studien u.a. die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und daraus resultierende Veränderungen in der Sekretion des Stresshormons Cortisol untersucht. Es existieren Belege über den positiven Zusammenhang zwischen Angst und der Höhe des Cortisolspiegels bei gesunden Probanden (Vreeburg et al. 2010, Mantella et al. 2008). Ebenso wurde Cortisol als Risikofaktor für die Entstehung, den Verlauf und den Grad der kardialen Erkrankungen dargestellt (Dekker et al. 2008, Matthews et al. 2006, Troxler et al. 1977, Nijm et al. 2007). Ein möglicher Zusammenhang von Angst, Cortisol und KHK als Folge der HPA-Achsen-Dysregulation und somit ein potenzieller Entstehungsmechanismus der KHK wurde in einer der neueren Studien beschrieben (Merswolken et al. 2013).

Wenn auch Cortisol als ein wichtiger Prädiktor für die kardiale Prognose anzunehmen wäre, wurde bislang kein weiterer Marker eruiert, der es ermöglichen würde, neurobiologische Prädispositionen für die Entstehung der Angststörungen zu identifizieren.

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Krankheitsbild und Epidemiologie der KHK

Die neuesten Versorgungsleitlinien definieren KHK als die „Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien, die häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel führt“ (Versorgungsleitlinie Chronische KHK, BÄK, 2016). Obwohl es bereits in den Frühstadien der Erkrankung zu einer Entstehung der atherosklerotischen Plaques in den Koronargefäßen und der allmählichen endothelialen Dysfunktion kommt, verläuft die KHK in diesem Stadium noch symptomlos. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Sauerstoffminderversorgung des Herzmuskels, die mit dem immer häufigeren Auftreten der Angina-pectoris-Beschwerden einhergeht.

Unter dem Einfluss von zahlreichen somatischen, psychischen und sozialen Risikofaktoren kann die Erkrankung einen rasch progredienten Verlauf nehmen und zu akuten Ereignissen wie der instabilen Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder plötzlichem Herztod führen.

Laut Daten des Statistischen Bundesamtes (2015) befindet sich die chronische ischämische Herzkrankheit (ICD-10 I25) mit 76.013 Sterbefällen auf Platz 1 der bundesweiten Todesursachenliste, gefolgt vom Akuten Myokardinfarkt (ICD-10 I21) als einer tödlichen KHK-Komplikation mit 49.210 und der Herzinsuffizienz (ICD-10 I50) mit 47.414 Sterbefällen. Nach wie vor stellen die kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache dar und übersteigen mit ihrer Gesamtzahl unter Berücksichtigung von hypertensiver Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen als weitere Todesursachen (356.616) die Anzahl aller Krebstoten pro Jahr (226.337) um ca. 36,5%.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der KHK

Bei der Frage nach Ätiologie und Genese der KHK stehen seit Jahrzehnten somatische und im späteren Verlauf auch psychosoziale Risikofaktoren immer mehr im Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen. So beschrieb Prof. Herrmann-Lingen (2000) ein hypothetisches multidimensionales Modell zur KHK-Genese, das die bisherigen Forschungen zur Ätiologie der KHK vervollständigte und die bereits untersuchten Risikofaktoren aus der

biopsychosozialen Perspektive betrachtet. Die folgenden Kapitel werden sich im Wesentlichen auf dieses Modell stützen und einen Fokus auf die Rolle der psychosozialen Faktoren bei der Entstehung der KHK setzen.

1.1.2.1 Somatische Faktoren

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die Entstehung der KHK auf biologischer Ebene mit diversen Risikofaktoren, Prädispositionen und Verhaltensweisen verknüpft ist (Batty et al. 2015, Schnohr et al. 2015). Männliches Geschlecht, Beginn der Menopause bei Frauen, hohes Alter und mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziierte Familienanamnese, zusätzlich Bewegungsmangel und Adipositas infolge von hyperkalorischer, fett- und cholesterinreicher Ernährung, Rauchen und arterieller Hypertonus zählen zu den bekanntesten Risikofaktoren. Hypercholesterinämie als ein wichtiger koronarer Risikofaktor kann außerdem durch niedrige HDL-Cholesterin-Werte und erhöhte LDL-Werte, metabolische Faktoren wie Diabetes mellitus, aber auch Hyperfibrinogenämie und Hyperhomozysteinämie zur allgemeinen Krankheitslast beitragen (Boekholdt et al. 2012).

In den frühen Stadien der Erkrankung lagern sich die im Überschuss vorhandene und nachfolgend oxidierte Lipoproteine in die innere Schicht der Koronargefäße ein und bilden atherosklerotische Plaques, die zuerst durch die zunehmende Dicke das Lumen der Gefäße verengen und somit zu einer Minderperfusion des betreffenden Areals führen. Dieses Stadium ist mit der Symptomatik der stabilen Angina pectoris assoziiert. Der Grad der Beeinträchtigung durch die Schmerzsymptomatik der Angina pectoris wird von den Patienten unterschiedlich empfunden, insbesondere wenn der Schmerz größtenteils auf eine vorübergehende körperliche Belastung oder den emotionalen Stress zurückzuführen ist. Infolge dessen kann die Erkrankung über einen längeren Zeitraum unbehandelt bestehen bleiben.

Im weiteren Verlauf kann die fibröse Plaqueschicht aufweichen, z.B. unter Einfluss eines entzündlichen Prozesses. In diesem Fall spricht man von einer Plaqueinstabilität, begleitend durch eine vorübergehende Ruheischämie, die dem klinischen Bild einer instabilen Angina pectoris, welche als ein wichtiges Indiz für einen drohenden Myokardinfarkt gilt, zugrunde liegt. Kommt es nachfolgend zu einer Plaqueruptur z.B. infolge einer mechanischen Einwirkung auf die Gefäßwände im Rahmen einer arteriellen Hypertonie, mit der anschließenden Thrombusbildung, so entsteht ein vollständiger Gefäßverschluss mit Unterbrechung der Perfusion und es kommt zur Ausbildung eines Myokardinfarkts. In diesem Fall spricht man von einem akuten Koronarsyndrom, einer lebensbedrohlichen Situation, welche häufig gefährliche Komplikationen

wie ein terminales Pumpversagen oder eine tödliche Rhythmusstörung impliziert (vgl. Herrmann-Lingen 2000).

1.1.2.2 Psychische Faktoren

KHK-Persönlichkeit und Typ-A-Verhalten

1959 haben die Kardiologen Rosenman und Friedman auf der Grundlage der „KHK-“ bzw. der „Herzinfarkt-Persönlichkeit“ von Dunbar (1943) das Modell des „Typ-A-Verhaltens“ konzipiert, das eine Reihe offen beobachtbarer Verhaltensweisen umfasste und als Risikofaktor bzw. negativer Prädiktor der KHK fungierte. (Rosenman et al. 1966)

Die „Typ A“-Persönlichkeit ist dem Modell zufolge durch ihre aggressive, arbeitssüchtige, ungeduldige, feindselige und ehrgeizige Art gekennzeichnet. Sie tendiert dazu, soziale Beziehungen zu dominieren, strebt nach Anerkennung und stellt an sich selbst außergewöhnlich hohe Ansprüche. Im Rahmen dieses Verhaltens werden Krankheiten oder Schmerz häufig bewusst verdrängt (vgl. Sroka 2006; Herrmann-Lingen 2000).

In zahlreichen späteren empirischen und prospektiven Studien unter der Verwendung der objektiven KHK-Kriterien konnte das „Typ-A-Verhalten“ jedoch nicht als ein eigenständiger Risikofaktor für die KHK bestätigt werden (Myrtek 2000). Es existiert allerdings Evidenz für die risikoerhöhende Wirkung einzelner Teilaspekte der Typ-A-Persönlichkeit, nämlich Ärger und Feindseligkeit (Rosenman et al. 1976, Chida et al. 2009).

Typ-D-Verhalten

Aufbauend auf dem Konzept des „Typ-A-Verhaltens“ ziehen weitere Studien andere emotionale Komponenten in Betracht, die mit erhöhter KHK-Inzidenz assoziiert werden. Kawachi et al. (1994) sowie den Studienergebnissen von Denollet (1996) zufolge stellt die „Typ-D (distressed)-Persönlichkeit“ mit den Merkmalen „negative Affektivität“ (dazu gehören Ängstlichkeit, Depressivität, Gefühl der inneren Anspannung) und „soziale Inhibition“ bei Patienten mit bestehender KHK einen unabhängigen Prädiktor für die nachteilige Prognose dar. 2008 erwähnt Denollet, dass bei den „Typ-D-Persönlichkeiten“ das Risiko auf einen ungünstigen Verlauf der KHK um mehr als das Doppelte ansteigt (Denollet et al. 2008, 2011).

1.1.2.3 Soziale Faktoren

Albus (2011) beschreibt mehrere soziale Faktoren, die er mit der Entwicklung einer Prädisposition und dem ungünstigen Verlauf der KHK sowie einer bis zu dreifach erhöhten KHK-Mortalität in

Verbindung bringt. Er stützt sich auf den Umstand, dass die KHK aktuell überdurchschnittlich in unteren Sozialschichten repräsentiert ist (Rugulies et al. 2002). Er sieht einen klaren negativen Einfluss des niedrigen sozioökonomischen Status, der sich aus einem niedrigen Bildungsniveau, Bedürftigkeit oder geringem Einkommen sowie dem Leben in einer armen Wohngegend zusammensetzt, auf den Verlauf der bereits vorhandenen KHK und gibt ein etwa verdoppeltes Risiko deren Entstehung an. Außerdem stellt er auch einen negativen Zusammenhang zwischen den somatischen und verhaltensbezogenen Risikofaktoren wie Rauchen oder Fehlernährung und dem sozioökonomischen Status der Eltern fest (vgl. Albus 2011).

Des Weiteren werden in der Forschung seit Jahrzehnten sowohl akute als auch chronische „Stress“-Belastungen im engen Zusammenhang mit den kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben. Es ist bekannt, dass akute Stressereignisse unzählige psychobiologische Reaktionen auslösen; bei KHK-Patienten hat man beispielsweise temporäre Perfusionstörungen des Herzmuskels, Ischämie, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen oder einen Herzinfarkt als Folge einer Stressreaktion identifizieren können (Rozanski et al. 2005, Ladwig et al. 2013). Als chronische Stresssituationen werden primär psychosoziale Belastungen im Beruf und in der Familie angesehen, wobei Ersteres fast ausschließlich bei Männern mit einer verdoppelten Risikowahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (Rugulies et al. 2002); bei Frauen hingegen sind langfristige belastende Verhältnisse in der Familie mit einem deutlich erhöhten KHK-Risiko assoziiert (Titscher et al. 2000).

Soziale Isolation und mangelnde soziale Unterstützung betrachten Ladwig et al. (2013) und Albus (2011) als einen eigenständigen psychosozialen Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK. So weisen alleinlebende oder sozial isolierte Menschen eine 50 % höhere KHK-Inzidenz und ein ebenso erhöhtes KHK-Mortalitätsrisiko auf, wobei langfristige Partnerschaften sowohl eine protektive Rolle im Sinne einer emotionalen Unterstützung spielen, als auch aufrechterhaltend für mehrere KHK-Risikofaktoren wie Rauchen, mangelnde Bewegung oder Fehlernährung fungieren können. (Ladwig et al. 2013, Herrmann-Lingen 2000).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle drei o.g. Ebenen gleichermaßen zur Pathogenese der KHK beitragen, die Herrmann-Lingen (2000) in seinem integrierten Modell zur Ätiologie und Pathologie der KHK veranschaulichte. Er betrachtete nicht nur den zeitlichen Verlauf, sondern auch die Wechselwirkungen zwischen den Faktoren der biologischen, psychischen und sozialen Ebene. So fasste er beispielsweise die genetischen Veranlagungen einer Person im Zusammenhang mit den Einflüssen der kindlichen Entwicklung und des sozialen Umfeldes auf das individuelle Selbstbild zu einem Komplex zusammen, der bereits im frühen Kindesalter das spätere

(gesundheitsschädigende) Verhalten sowie das Auftreten psychophysiologischer Prozesse als Antwort auf die möglichen Anpassungsstörungen und eventuelle Gratifikationskrisen negativ beeinflusst. Als Dekompensationen des eigenen Risikoverhaltens (beispielsweise Typ-A- oder Typ-D-Muster) unter Berücksichtigung individueller psychischer Faktoren wie Temperament, Eigenverantwortung und Labilität werden oft einem akuten kardialen Ereignis vorausgehende Depressivität oder Angst beobachtet, welche pathophysiologisch zu einem akuten Anstieg oder Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz führen können und somit ein signifikantes Risiko für einen Herzinfarkt oder schwere Rhythmusstörungen darstellen. Auf den Zusammenhang zwischen der Pathogenese von Angststörungen und der Entstehung bzw. Entwicklung der koronaren Herzkrankheit soll im weiteren Verlauf der Arbeit detaillierter eingegangen werden.

1.2 Angststörungen

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Je nach klinischer Symptomatik und Verlauf werden sie in differenzierte Angststörungen unterteilt, wie generalisierte Angststörung, soziale sowie spezifische Phobie, Panikstörung und Agoraphobie. Ferner erlaubt die Systematisierung der Symptomatik durch die Diagnosesysteme DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und ICD (International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems), Angststörungen präziser zu charakterisieren und besser voneinander abzugrenzen.

Angst als sogenannte Basisemotion zählt zu den Primäraffekten und ist als solche bereits zu Beginn der ontogenetischen Entwicklung vorhanden (Cyrulnik 1998). Neben der emotionalen Komponente äußert sich Angst auch auf vegetativer, motorischer und kognitiver Ebene (die sogenannten vier Ebenen der Angst). Als Bestandteil einer biopsychosozialen Reaktion erscheint das Phänomen Angst im Rahmen der risikobewussten Konfrontation mit der Umwelt und ist an der Interaktion sozialer Beziehungen stark beteiligt.

Pathologische Angst unterscheidet sich von einer physiologischen Angstreaktion nicht durch das Ausmaß des mit ihr assoziierten subjektiven Gefühls oder somatischer Reaktionen. Diese ist durch die Angst als Leitsymptom gekennzeichnet, die in Situationen auftritt, die keine reale Gefahr oder Bedrohung darstellen. Dieser Zustand kann sowohl als eigenständige Erkrankung auftreten als auch als Komorbidität neben der Mehrzahl von anderen psychischen Krankheiten wie andere Angststörungen, Depressionen, Suchterkrankungen und Substanzmissbrauch. Darüber hinaus können viele körperliche Erkrankungen Angstsymptome verursachen. In erster Linie wären dabei die KHK, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und das Auftreten eines Myokardinfarkts als

mögliche KHK-Komplikation zu erwähnen, die mindestens an der Entstehung kardialer Angstsymptome beteiligt sind. Dicht gefolgt werden diese Erkrankungen von endokrinen, metabolischen, neurologischen und pulmonalen Ursachen, die häufig zu einer organspezifischen Angstsymptomatik führen.

1.2.1 Diagnostische Differenzierung und Klassifikation der Angststörungen

Morschitzky (2009) gibt an, dass pathologische Ängste dann gegeben sind, wenn diese

- ohne jede reale Bedrohung auftreten,
- zu lange andauern,
- auch nach Beseitigung einer realen Bedrohung andauern,
- unangemessen, zu intensiv und zu häufig auftreten,
- mit unangenehmen körperlichen Symptomen verbunden sind,
- mit einem Verlust der Kontrolle über Auftreten und Andauern verbunden sind,
- auf keine Bewältigungsstrategien ansprechen,
- ausgeprägte Erwartungsängste zur Folge haben,
- zur Vermeidung der Angst machenden, objektiv ungefährlichen Situationen führen,
- Unterlassungen wichtiger Aktivitäten zur Folge haben,
- Lebenseinschränkungen (v.a. sozialen und beruflichen Ursprungs) bewirken,
- als belastend empfunden werden und starkes Leiden verursachen. (vgl. Reinecker 1993)

Dabei gelten die Intensität von der subjektiv empfundenen Last und der Grad der Lebenseinschränkungen als wichtigste Indikation für die Behandlungsnotwendigkeit.

Dabei stützt Punkt 4 auf den 1895 von Sigmund Freud eingeführten Begriff der „Angstneurosen“, die er in „frei flottierende“ Ängste (Angstsymptomatik ohne äußere Auslöser) und „Phobien“/„Angsthysterie“ (situations-/objektabhängige Ängste) unterteilt.

In den neuen Diagnoseschemata ICD-10 (erstellt durch die Experten der WHO; in Deutschland verbindlich seit 2000), DSM-IV und dem im Mai 2013 veröffentlichten DSM-5 der American Psychological Association (APA) ist diese Klassifizierung in Angststörungen mit und ohne äußere Auslöser noch nachzuvollziehen. Entscheidend ist, dass diese Diagnosekriterien sich ausschließlich auf primäre Angststörungen beziehen, d.h. auf die Angstsymptomatik, der keine psychische oder körperliche Grunderkrankung ursächlich ist.

Sowohl die ICD-10 als auch das DSM-IV orientieren sich in der Klassifikation der Angststörungen an einem kriterienorientierten Ordnungsprinzip, welches die Symptomatik, den Verlauf, die

Manifestationshäufigkeit und den Schweregrad der Erkrankungen beinhaltet. Dabei beschreibt die ICD-10 in 21 Kapiteln alle Erkrankungen und umfasst die neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen in einem Kapitel mit 11 entsprechenden Haupt- und Subgruppen. Angststörungen werden hierbei in zwei Unterkapiteln im Abschnitt F4 erfasst. Diese differenzieren wiederum Phobische Störungen (F40) von den anderen Angststörungen (F41).

Das DSM-IV berücksichtigt nicht die zahlreichen Ergänzungen der ICD-10, verfügt aber durch seine Spezifikation ausschließlich auf psychische Störungen über Klarheit, Homogenität und Präzision. Es teilt die Angststörungen in ein eigenes Kapitel ein, wobei die Zwangsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen und die akute Belastungsreaktion im DSM-IV zusätzlich inkludiert sind.

Das Manual bezieht bei der Diagnosestellung der psychischen Störungen sowohl die geschlechtsspezifischen Unterschiede als auch biologische, psychologische und soziale Faktoren für die genauere Ätiologie der Störung ein und berücksichtigt dabei die subjektiv empfundene klinisch relevante Krankheitslast und das Ausmaß der individuellen beruflichen oder anderen funktionellen Einschränkungen. Es bietet somit die optimierte klinische Zugänglichkeit und folglich mehrere Möglichkeiten, die jeweilige Störung besser zu verstehen, zu behandeln und dieser vorzubeugen. Im Rahmen der Verbesserung der entsprechenden Pharmakotherapie werden zusätzlich neurobiologische und genetische Ursachen betrachtet. (vgl. Nathan 1994)

Die ICD-10 stützt sich bewusst auf die Grundprinzipien des früheren DSM-III-R (jetzt noch DSM-IV) und versucht, durch eine übergreifende Kategorisierung im klinischen Alltag praktikablere Anwendung zu finden. Das DSM-IV hingegen entspricht durch seine Kriterien wesentlich stärker einer empirischen, auf Forschungsergebnissen beruhenden psychiatrischen Diagnostik und findet somit häufiger Verwendung in der Forschung (vgl. Morschitzky 2009).

DSM-IV systematisiert die psychiatrischen Diagnosen in 5 Achsen. Bei der Diagnosestellung ist die Symptomatik in jeder der Achsen anzugeben, wobei hier sowohl keine als auch eine Mehrfachnennung möglich ist.

Tabelle 1: Die multiaxiale Struktur des DSM-IV (vgl. Saß et al. 1996)

Achse	Inhalt	Beispiel
I	Klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme. Hauptsächlich Zustandsstörungen, schwere mentale Störungen sowie gestörte Lernfähigkeit	Schizophrenie, Affektive Störungen, Angststörungen, Schlafstörungen, Störungen der Impulskontrolle, Essstörungen

II	Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung	Paranoide, Borderline-, histrionische-, dependente-Persönlichkeitsstörung
III	Medizinische Krankheitsfaktoren	Infektiöse Erkrankungen, Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, angeborene Störungen, Vergiftungen
IV	Psychosoziale und umgebungsbedingte Probleme	Probleme mit der Hauptbezugsgruppe, im sozialen Umfeld, berufliche und wirtschaftliche Probleme, Probleme beim Zugang zu Einrichtungen der Krankenversorgung
V	Globale Erfassung des Funktionsniveaus	Zwischen einer hervorragenden Leistungsfähigkeit bis zu ständiger Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen

Angststörungen tauchen im DSM-IV zur diagnostischen Anordnung unter folgenden Subgruppen auf:

Tabelle 2: DSM-IV: Angststörungen

DSM- Schlüssel	Angststörungen
300.01	Panikstörung ohne Agoraphobie
300.21	Panikstörung mit Agoraphobie
300.22	Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte
300.29	Spezifische Phobie
300.23	Soziale Phobie
300.3	Zwangsstörung
309.81	Posttraumatische Belastungsstörung
308.3	Akute Belastungsstörung
300.02	Generalisierte Angststörung
293.89	Angststörung auf Grund eines medizinischen Krankheitsfaktors; substanzinduzierte Angststörung

Das folgende Kapitel widmet sich überwiegend der speziellen Psychopathologie und Diagnostik der primären Angststörungen unter Berücksichtigung der Kriterien nach DSM-IV. Zu den primären Angststörungen wird hierbei diejenige Angstsymptomatik gezählt, die nicht durch eine psychiatrische oder somatische Grunderkrankung zu erklären ist.

1.2.2 Klinische Bilder und Diagnosekriterien

1.2.2.1 Panikstörung

Unter einer Panikstörung versteht man das wiederholte Auftreten unerwarteter Panikattacken mit intensiven, vegetativen Symptomen ohne somatische Ursache, die differenzierbar und nicht objekt- oder situationsgebunden sind. Patienten weisen eine deutliche Erwartungsangst vor erneuten Anfällen auf (die sogenannte antizipatorische Angst, „Phobophobie“) sowie eine häufig begleitend auftretende Agoraphobie (vgl. Dlugos et al. 2012).

Das DSM-IV unterscheidet vier Hauptdiagnosekriterien einer Panikstörung:

A) 1. wiederholt unerwartete Panikattacken

2. nach einer Attacke trat mindestens einen Monat mindestens eines der folgenden Symptome auf:

- a) Besorgnis, ob weitere Attacken auftreten
- b) Sorgen über die Bedeutung oder die Konsequenzen der Attacke
- c) Verhaltensänderung aufgrund der Attacken

B) ohne Agoraphobie: 300.01

mit Agoraphobie: 300.21

C) die Panikattacken sind nicht auf die körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückzuführen

D) die Symptome lassen sich nicht durch eine andere psychische Störung erklären, z.B. soziale Phobie, spezifische Phobie, Zwangsstörung, posttraumatische Belastungsstörung oder Störung mit Trennungsangst (Hautzinger et al. 2009)

Zur genaueren Typisierung einer Panikstörung gibt das DSM-IV 13 somatische oder kognitive Symptome an, wovon mindestens 4 für eine Diagnosestellung vorhanden sein müssen:

1. Palpationen, Herzklopfen oder Tachykardie
2. Schwitzen
3. Zittern/ Beben
4. Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
5. Erstickungsgefühle
6. Schmerzen oder Beklemmungen in der Brust
7. Übelkeit oder Magen- Darm- Beschwerden
8. Benommenheit/ Schwindel
9. Derealisation oder Depersonalisation
10. Angst vor Kontrollverlust; Angst, verrückt zu werden oder in Ohnmacht zu fallen

11. Todesangst

12. Parästhesien (z.T. infolge einer Hyperventilation)

13. Hitzewallungen oder Kälteschauer (Buller et al. 1988)

1.2.2.2 Agoraphobie

Unter einer Agoraphobie (wörtlich: „Angst vor dem Marktplatz“) versteht man die Angst vor Orten und Situationen, die durch z.B. weite Plätze, Menschenansammlungen oder geschlossene Räume gekennzeichnet sind und in denen eine Flucht- oder Rückzugsmöglichkeit vor erwarteten Symptomen schwer bzw. nicht möglich ist. Für die Störung ist charakteristisch das phobische Vermeidungsverhalten, bei dem die gefürchteten Orte und Situationen gemieden oder fluchtartig verlassen werden (vgl. Frauenknecht et al. 2012).

Das DSM-IV klassifiziert die Agoraphobie nach den drei folgenden Kriterien:

A) Angst sich an Orten oder in Situationen zu befinden, in denen das Auftreten einer Angstatacke oder deren Symptome eine Flucht sich problematisch gestaltet oder keine Hilfe verfügbar wäre.

B) Die Angst bezieht sich typischerweise auf spezifische Situationsmuster:

1. Menschenansammlungen

2. alleine außer Haus zu sein, in einer Schlange stehen

3. Reisen im Bus, Zug oder Auto; stehen auf einer Brücke

C) Die Situationen werden entweder gemieden oder mit einem deutlichen Unbehagen durchgestanden bzw. können nur in Begleitung aufgesucht werden (Dlugos et al. 2012).

1.2.2.3 Spezifische Phobie

Die spezifische Phobie (300.29) ist durch eine anhaltende umschriebene Angst vor einer bestimmten Situation oder einem bestimmten Objekt gekennzeichnet. Häufig können die Ängste unterteilt werden, dabei unterscheidet man verschiedene Angsttypen: *Tiertypus/Zoophobien* (Angst vor Spinnen, Schlangen, Insekten, Hunden), *Umweltypus* (Angst vor Gewitter oder Wasser), *Raumtypus* (Höhe: *Akrophobie*, enge, geschlossene Räume wie Aufzüge oder Autos: *Klaustrophobie*), *Blut-, Spritzen-, Verletzungstypus* (Angst vor Spritzen oder Zahnarztbesuchen: *Zahnarzt- Phobie/ Dentalphobie*) und einen situativen oder anderen Typus (Flugangst: *Aviophobie*, Angst vor dem Schlucken: *Phagophobie*). Sieben Diagnosekriterien müssen nach DSM-IV erfüllt werden:

A) Anhaltende, übertriebene oder unbegründete Angst, die durch die Erwartung oder das

Vorhandensein eines bestimmten Objektes oder einer bestimmten Situation ausgelöst wird.

- B) die Konfrontation führt fast immer zu einer Angstreaktion, die die Symptomatik einer Panikattacke annehmen kann. Hinweis: Die Angst kann sich bei Kindern in Weinen, Wutanfällen, Erstarren oder Anklammern äußern.
 - C) Die Person erkennt, dass die Angst übertrieben oder unbegründet ist. Dieses Kriterium darf bei Kindern fehlen.
 - D) Die phobischen Situationen werden gemieden bzw. nur mit starker Angst und Unbehagen ertragen.
 - E) Einschränkung der Lebensführung mit beruflichen Leistungen, sozialen Aktivitäten oder Beziehungen und damit verbundenes erhebliches Leiden des Betroffenen.
 - F) Die Dauer beträgt bei Personen unter 18 Jahren mindestens sechs Monate.
 - G) Die Symptome können nicht besser durch eine andere Störung erklärt werden, z.B. Zwangsstörung, PTBS, Störung mit Trennungsangst, soziale Phobie, Panikstörung oder Agoraphobie (vgl. Hautzinger et al. 2009).
- Differenzialdiagnostisch muss die spezifische Angst vor den realistischen Ängsten und phobischen Ängsten im Rahmen anderer psychischer Störungen abgegrenzt werden.

1.2.2.4 Soziale Phobie

Das Hauptkriterium (A) für die Diagnosestellung einer sozialen Phobie (300.23) oder sozialer Angststörung (Anthropophobie) leitet sich aus der Definition dieser ab: die soziale Phobie stellt eine persistierende Angst vor sozialen Situationen oder Leistungssituationen dar, in denen der Betroffene mit Unbekannten konfrontiert ist oder von anderen kritisiert werden kann. Die Patienten fürchten dabei, sich durch unangemessenes oder peinliches Verhalten lächerlich zu machen oder gedemütigt zu werden. Zu den typischen Triggersituationen gehören beispielsweise jegliche Konfrontationen mit der Öffentlichkeit (Restaurantbesuche, an einer Kasse Schlange zu stehen und/oder zu bezahlen, Aufsuchen einer öffentlichen Toilette) oder mit Angst besetzte alltägliche zwischenmenschliche Situationen (Schwierigkeiten beim Ansprechen anderer Einzelpersonen). Bei diesem Diagnosekriterium muss allerdings bei Kindern explizit darauf geachtet werden, ob diese entsprechende soziale Kompetenzen besitzen und dass die Angstsymptome nicht nur bei den Interaktionen mit Erwachsenen, sondern auch mit den Gleichaltrigen im gleichen Maße auftreten (vgl. Hautzinger et al. 2009, Morschitzky 2009).

Folgende Kriterien sind ebenfalls bei einer Diagnosestellung zu berücksichtigen:

- B) Die Konfrontation mit der sozialen oder Leistungssituation führt fast immer zu einer Angstreaktion, die die Form einer Panikattacke annehmen kann. Bei Kindern kann sich dies in Wutanfällen, Weinen, Erstarren oder Distanzieren vor sozialen Situationen äußern.
- C) Die Angst wird vom Betroffenen als übertrieben bzw. unbegründet empfunden. Dieses Kriterium darf bei Kindern fehlen.
- D) Die phobischen Situationen werden gemieden bzw. nur mit starker Angst oder Unwohlsein ertragen.
- E) Das Vermeidungsverhalten beeinträchtigt die Lebensführung bzw. schränkt erheblich deren Bereiche wie berufliche Leistungen, soziale Aktivitäten und/oder Beziehungen ein und verursacht erhebliches Leiden für den Betroffenen.
- F) Die Dauer beträgt bei Personen unter 18 Jahren mindestens sechs Monate.
- G) Die Symptome lassen sich nicht auf die Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückführen und sind nicht durch eine andere psychische Störung erklärbar.
- H) Beim Vorhandensein eines medizinischen Krankheitsfaktors oder einer anderen psychischen Störung stehen diese nicht mit Kriterium A zusammen (vgl. Morschitzky 2009).

1.2.2.5 Generalisierte Angststörung

Dlugos et al. 2012 definieren die generalisierte Angststörung (GAS) als einen „lang anhaltenden Zustand von Angst und Sorge, die nicht objekt- oder situationsgebunden ist“. Im Vergleich zur Panikstörung, die aufgrund ihres plötzlichen unvorhersehbaren Auftretens stets eine Akutsituation darstellt, erscheint die GAS eher als eine über mindestens 6 Monate anhaltende, häufig chronisch verlaufende, Form der Angsterkrankung. Laut DSM-IV beziehen sich die Ängste dabei typischerweise auf die Bereiche des täglichen Lebens; für die Diagnosestellung müssen mindestens 3 Symptome aus einem unten aufgeführten Symptomcluster vorliegen. Zusätzlich muss eine organische Ursache sowie eine weitere psychische Störung ausgeschlossen werden; von besonderer Bedeutung ist dabei die differenzialdiagnostische Abgrenzung einer GAS gegenüber der Panikstörung, der Zwangsstörung, der Depression, der PTBS oder einer Persönlichkeitsstörung mit ängstlich-vermeidenden Merkmalen.

Das DSM-IV führt folgende Diagnosekriterien auf:

- A) übermäßige Angst und Sorge bezüglich mehrerer Ereignisse oder Tätigkeiten, die sich nicht auf bestimmte Situationen beschränken
- B) Die Ängste und Sorgen sind bei Erwachsenen laut an den meisten Tagen über mindestens mehrere Wochen, meist Monate, mit mindestens drei der folgenden Symptome verbunden:

1. Ruhelosigkeit; stetiges „auf dem Sprung sein“
2. schnelle Ermüdbarkeit
3. Konzentrationsschwierigkeiten oder Leere im Kopf
4. Reizbarkeit
5. Muskelspannung
6. Schlafstörungen

C) Den Patienten erscheint es unmöglich, die Sorgen zu kontrollieren

D) Die Ängste sind nicht auf Merkmale einer Achse-I Störung beschränkt (z.B. Angst vor Panikattacken bei Panikstörungen oder Angst vor Gewichtszunahme bei Anorexia nervosa)

E) Die Ängste und Sorgen gehen mit einem hohen Leidensdruck und Einschränkungen in den Funktionsbereichen des Lebens einher (vgl. Hautzinger et al. 2009, Dlugos et al. 2012).

1.2.3 Epidemiologie

Wie bereits im Kapitel 1.2 erwähnt, zählen Angststörungen bei Erwachsenen neben affektiven und Suchterkrankungen mit bis zu 29% Lebenszeitprävalenz zu den häufigsten psychischen Störungen (Kessler et al. 2005, Wittchen et al. 2011). Dabei lässt bereits in dieser Lebensphase die extrem hohe Lebensprävalenzrate von 15-20% bei Kindern und Jugendlichen auf den häufigsten psychopathologischen Befund überhaupt schließen.

Beesdo-Baum et al. (2012) untersuchten einzelne Studien aus den Jahren 1990 bis 2006 und stellten fest, dass die Prävalenzratenabweichungen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf regionale oder kulturelle Unterschiede zurückzuführen sind. Diese sind eher abhängig von den Diskrepanzen zwischen den unterschiedlichen untersuchten Variablen, Studiendesigns (Quer- vs. Längsschnitt), verwendeten Arten der Diagnosestellung (strukturiertes Interview, klinische Beurteilung, Symptomskala), Quellen der diagnostischen Angaben (Selbst- oder Fremdauskunft) und den eingesetzten diagnostischen Kriterien (DSM-IV bzw. ICD-10).

Retrospektive Querschnittsstudien bei Erwachsenen zeigten, dass der Erkrankungsbeginn für die meisten Angststörungen oft für die späte Adoleszenz und das Erwachsenenalter typisch ist; dies sei mit gewissen Erinnerungsverzerrungen zu erklären: da die Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter in der Regel über einen längeren zurückliegenden Zeitraum reflektieren (müssen), fällt das Auftretensalter in älteren Stichproben höher aus als in jüngeren. Die Ergebnisse dieser Studien machten es also deutlich, ab wann die Angstsymptomatik zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität führt und deshalb behandlungsnotwendig wird (Beesdo-Baum et al. 2009, 2012, Kessler et al. 2007).

Des Weiteren wurde durch zahlreiche Studien dargelegt, dass die Gesamtheit aller Angststörungen in der Allgemeinbevölkerung zwei- bis dreimal häufiger bei Frauen bzw. Mädchen als bei Männern bzw. Jungen auftritt (Beesdo et al. 2009, Pine et al. 1998). Dies ist bereits in sehr jungen Stichproben erkennbar und verdeutlicht sich in der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter (Craske 2003). Bekker et al. (2007) erwähnen jedoch, dass sich die Geschlechtsunterschiede im klinischen Alltag etwas weniger differenziert verhalten; dies sei möglicherweise darauf zurückzuführen, dass es den Frauen im Alltag besser gelingt, mit ihren Ängsten umzugehen. Männer hingegen werden in der Regel mit einer sozial etablierten Rollenerwartung und konfrontiert und häufig einem entsprechend hohen Leidensdruck ausgesetzt, was sie folglich dazu bewegt, professionelle Hilfe aufzusuchen.

Analysen zu den Risikofaktoren im Rahmen der Phänotypisierung der Angststörungen und die entsprechenden Befunde der epidemiologischen Studien zeigten auf, dass zahlreiche soziodemographische, genetische, familiäre und Persönlichkeits- und umweltbezogene Einflüsse mit der Entstehung und der phänotypischen Vielfalt assoziiert sind (vgl. Beesdo et al. 2009).

Die Spezifität der einzelnen Risikofaktoren für bestimmte Angststörungen ebenso wie der Nachweis, dass es sich tatsächlich um Risikofaktoren und nicht um Korrelate handelt (Risikofaktoren müssen im Vergleich zu Korrelaten dem Beginn der Angsterkrankungen vorausgehen), muss allerdings zwecks ihrer Aussagekraft in weiteren prospektiv-longitudinalen und Interventionsstudien (zum Kausalitätsnachweis) untersucht werden (vgl. Beesdo-Baum et al. 2012).

1.2.4 Prävalenz von Angsterkrankungen bei KHK-Patienten

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde am 24.06.2015 die Datenbank PubMed durchsucht. Zur gezielten Suche wurde eine spezifische Suchstrategie verwendet, die sowohl standardisierte Medical Subject Headings (MeSH-Terms) als auch Subheadings und Freitextbegriffe enthielt (s. Anhang, Abbildung A). Die Ergebnisse wurden initial auf die Relevanz geprüft, hinsichtlich der Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien gescreent und selektiert; des Weiteren wurden die jeweiligen Literaturverzeichnisse auf bisher unberücksichtigte, aber die für die Fragestellung relevante Studien hin untersucht. Auch wurde die Funktion „similar articles“ genutzt, um weitere Treffer zu erzielen. Es wurden sowohl prospektive als auch retrospektive Studien auf Deutsch und Englisch eingeschlossen, die vor Juni 2015 auf PubMed publiziert wurden, bzw. als Online-Volltextversion verfügbar waren. Berücksichtigt wurden dabei Studien, die die Entstehung und

die Prävalenz der Angsterkrankungen bei Patienten beider Geschlechter mit manifester KHK untersuchten.

Studien, die ausschließlich auf Laborparameter basierten sowie Medikamentenstudien wurden dabei ausgeschlossen (Vorgehensweise bei der Literaturrecherche sowie Übersicht über die eingeschlossenen und analysierten Studien s. Anhang, Tabelle B, C).

Alle analysierten Studien untersuchten die Prävalenz von Angsterkrankungen und deren Komorbiditäten bei KHK-Patienten mithilfe von verschiedenen standardisierten Screeningverfahren (HADS-A und -D, SSAI, STAI, MINI, BDI-II u.a.).

Es wurde festgestellt, dass die Depression als Komorbidität sowohl die Prävalenz als auch den Schweregrad der Angst (-erkrankung) essenziell erhöht; es spielen dabei zweifelsohne auch weitere kardioassoziierte Risikofaktoren eine bedeutende Rolle (Kawachi et al. 1994, Watkins et al. 2006). Vergleicht man die Prävalenz von Angststörungen mit der von depressiven Störungen bei KHK-Patienten, so stellt man fest, dass die Ersteren fast doppelt so häufig auftreten (Todaro et al. 2007).

Die höchste Prävalenz lag laut Studien für die GAS vor, dicht gefolgt von Phobien und Panikstörungen (Bunevicius et al. 2013, Frasure-Smith et al. 2008, Celano et al. 2013).

Todaro untersuchte komorbide Angsterkrankungen bei KHK-Patienten im Vergleich zu Probanden ohne KHK: die Prävalenz von Angst bei KHK-Patienten war signifikant höher als bei gesunden Probanden (Todaro et al. 2007, Regier et al. 1990, Kessler et al. 1994). Da es allerdings bis heute nur wenige Untersuchungen gibt, die diesen Befund entsprechend zur Längs- und Querschnittstudie DEGS (Gößwald 2012) bestätigen können, würden entsprechende Analysen somit einen wertvollen Beitrag für weitere Forschungen leisten.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass das Design der untersuchten Querschnittstudien es ermöglicht hätte, die erkrankte Population mit einer gesunden zu vergleichen. Man wies die hohe Prävalenz der Angsterkrankungen bei KHK-Patienten nach; ein direkter Vergleich der Screeningwerte mit denen gesunder Probanden würde die Aussagekraft dieses Ergebnisses deutlich erhöhen (vgl. ebd. 2013).

Celano et al. (2013) verfügten über die größte Baseline-Population von KHK-Patienten. Im Verlauf des 3-teiligen Screenings aber beobachtete man eine hohe Zahl von Studienabbrechern; zudem erwies sich der erste Schritt (Coping Screen) bei der Evaluation der Studienergebnisse als nicht aussagekräftig und hatte einen relativ niedrigen positiv prädiktiven Wert, PPV (7% für GAD, 8% für MDD, 1% für PD).

Watkins et al. (2006) betrachteten phobische Angst, Depression und KHK im Zusammenhang mit mehreren, auch klinisch relevanten, Variablen. Die Autoren versuchten, anhand des Depressions- und Angstlevels das Risiko des Auftretens ventrikulärer Arrhythmien vorhersagbar zu machen. Allerdings wurde dabei kein klinischer Laborwert zu Rate gezogen, der eine Aussage bzgl. weiterer pathologischer Veränderungen treffen würde. Interessant wäre in diesem Kontext beispielsweise die Rolle der Neurotransmitter und/oder Neurotrophine (Serotonin, Noradrenalin, Wachstumsfaktor BDNF) darzustellen sowie etwaige Abweichungen in der Funktion der HPA-Achse (Cortisolspiegel) mit den daraus resultierenden immunologischen oder hämatologischen Veränderungen (Thrombozytenzahl, TNF-alpha) zu beobachten, um somit eine zusätzliche prädiktive Aussagekraft aus den ermittelten Laborwerten zu gewinnen.

Es fiel im Laufe der Recherche auf, dass sich die meisten kardiopsychiatrischen Untersuchungen auf die Ätiologie und Pathogenese der KHK sowie weiterer kardialen Ereignisse im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung fokussieren; die umgekehrte Fragestellung ist hingegen eher selten zu finden. Es existieren zahlreiche Studien, die sich primär mit der Komorbidität von Depression und Angst im Rahmen der KHK beschäftigen; der ätiologische, klinische und pathogenetische Zusammenhang von Depression und KHK wurde seit längerem untersucht.

Angststörungen hingegen erhielten in diesem Kontext relativ wenig Aufmerksamkeit, somit bestünde die Notwendigkeit, weitere, überwiegend klinische Forschungen zur Pathogenese und dem Zusammenhang von Angst und KHK unter Berücksichtigung der o.g. Laborwerte durchzuführen.

Bunevicius (2013) sieht daran auch eine wirtschaftliche Bedeutung: ein standardisiertes (geschlechtsspezifisches) Angst-Routinescreeningverfahren (HADS-A, SSAI/STAI, BDI-II) bei den Patienten und Patientinnen mit kardiologischen Erkrankungen oder akuten Ereignissen in der Anamnese würde es ermöglichen, eine optimierte Präventionsstrategie und personalisierte Therapie sowie eine spezifische erfolgsorientierte Patientenbetreuung zu entwickeln.

1.2.5 Pathogenese

Es existieren zahlreiche Theorien und Modelle zur Pathogenese der Angststörungen, die sowohl biologische (genetische, neuroanatomische, metabolische, neuroendokrinologische) als auch kognitive Prozesse betrachten, die für die Genese und Aufrechterhaltung der Ängste eine Rolle spielen könnten. Daneben gibt es eine Vielzahl an psychologischen bzw. psychotherapeutischen Modellen, welche die Entwicklung und Chronifizierung von Angststörungen darzulegen versuchen. Diese Modelle wurden seit der Jahrhundertwende bis zur Einführung von DSM III und

ICD-10 durch das Angstneurosekonzept, entwickelt von Freud 1895, stark geprägt. Nach diesem Konzept sind die freiflottierende Angst und Angstanfälle als Folge intrapsychischer Konflikte zu verstehen. Später entstanden auch lerntheoretische Modelle der Angstpathogenese, die vor allem Phobien als Folge des konditionierten Lernens erklärten. Dieses Konzept wurde später um das Konzept des Modellernens erweitert (Domschke et al. 2007).

1.2.5.1 Neuroanatomische Ursachen

Welchen Stellenwert die Amygdala in der Entstehung von Angsterleben hat, beschrieben LeDoux et al. bereits 1990. Exogene Inputs wie die akustischen oder optischen Eindrücke werden nach der Aufnahme im Thalamus direkt zur Amygdala weitergeleitet, was eine unmittelbare Alarmreaktion des Körpers auslöst, ohne dass der Neokortex die Informationen mitverarbeitet (indirekter Weg): die Efferenzen, die von der Amygdala zu verschiedenen Regionen führen, veranlassen die sofortige Stimulation der körperlichen Angstreaktion, wie Anstieg des Blutdrucks, der Atem- und der Herzfrequenz; im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus kommt es zur Aktivierung der HPA-Achse und somit zur Ausschüttung vom Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF), um über das ACTH der Hypophyse in der Nebennierenrinde die Freisetzung der Steroidhormone (Cortisol) zu bewirken; im Nucleus lateralis wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Darüber hinaus werden die für eine Flucht notwendigen motorischen Reaktionen geplant und ggf. ausgeführt, bevor die Gefahrensituation vollständig analysiert werden kann. (vgl. Bandelow et al. 2003c, Morschitzky 2009)

Der indirekte Weg arbeitet langsamer, da dieser unter Beteiligung von Hippocampus abläuft, welcher zuerst die Gefahrensituation auf die Relevanz überprüft, indem er diese mit den bestehenden Erfahrungen abgleicht. (Gorman et al. 2000) Diese Information wird zu den sekundären Assoziationsgebieten (Okzipital-, Temporallappen sowie der orbitofrontaler Kortex) weitergeleitet und mit den bereits gespeicherten Informationen verglichen (Charney et al. 1999); im folgenden Schritt gleicht der Hippocampus durch die Abfrage der sekundären Rindenfelder die neue Situation mit den in den Assoziationsgebieten gespeicherten Vorerfahrungen ab, womit er über Nucleus basalis und den Nucleus lateralis die Amygdala erreicht. (Coplan et al. 1998, Bandelow et al. 2003c)

1.2.5.2 Neurobiologische und genetische Ursachen

Basierend auf der Beobachtung von Klein (1964), dass Angstneurosen mit Panikattacken im Gegensatz zu solchen mit freiflottierender Angst durch trizyklische Antidepressiva wie Imipramin

erfolgreich behandelt werden können, entwickelte sich die Hypothese, dass bei der Entstehung der Angststörungen sowohl biologische als auch genetische Faktoren vermehrt berücksichtigt werden sollen. Der gegenwärtige Stand der Forschung zur Biologie der Angst beruht hauptsächlich auf den Studienergebnissen zu molekularen Wirkmechanismen von anxiolytischen Medikamenten (Benzodiazepine/GABA-A; Antidepressiva/ Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmitter, Hemmung der MAO-A), Provokationstests (Benzodiazepinantagonisten, Koffein), biochemischen Veränderungen bei Angstpatienten und Untersuchungen an Knock-out (KO)-Mäusen. Diese Kenntnisse führten zur Entwicklung von Annahmen, dass die *GABAergen* sowie *katecholaminergen* Neurotransmittersysteme eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Angststörungen spielen. Die Annahmen wurden zusätzlich unterstützt durch die Ergebnisse der Provokationstests, die ein Auslösen von beispielsweise Panikattacken durch den alpha-2-adrenergen Agonist Yohimbin, Cholezystokinin Tetrapeptid CCK-4, 5HT_{2C}-Agonist m-CPP sowie exogene Angstreaktionen durch die Stimulation mit Koffein (möglicherweise durch die Blockade von Adenosinrezeptoren) gezeigt haben. Domschke et al. (2006, 2007), Zwanzger et al. (2007) berichten auch von der veränderten Freisetzung biochemischer Marker wie STH, ACTH und Cortisol, was auf eine mögliche *Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse* bei der Pathogenese der Angsterkrankungen deuten könnte. Koh et al. (2004), Tafet et al. (2005), Lenze et al. (2011) und de Koning et al. (2013) berichten von der nachgewiesenen Dysregulation und Hyperaktivität der HHN-Achse und deren langfristige Normalisierung durch die Behandlung von den Angst- und Panikpatienten durch SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) und kognitive Therapie.

Die in diesem Kontext obligat zu betrachtenden *serotonergen* Bahnen haben ihren Ursprung in den Raphekernen und projizieren zu den Gebieten (limbisches System, präfrontaler Kortex, Hirnstamm), die mit der Verarbeitung von Angstreizen in Verbindung gebracht werden. (Grove et al. 1997, Bandelow et al. 2003b, 2003c) Somit geht man davon aus, dass die Einnahme von SSRI die serotonerge Transmission in diesen Bahnen verbessert und folglich die Aktivierung des Angstsystems, abhängig von der jeweiligen Angststörung im unterschiedlichen Maße, beeinflusst (vgl. Brawman-Mintzer et al. 1997, Iny et al. 1994, Germaine et al. 1992, vgl. Bandelow et al. 2003b, 2003c, Potts et al. 1996).

Da diese Erkenntnisse in den entsprechenden Tierversuchen nicht eindeutig bestätigt werden konnten (Handley 1995, Thiebot et al. 1982), wurde in letzten Jahren vermehrt mit Knockout Mäusen gearbeitet, bei denen genetisch bestimmte Rezeptoren ausgeschaltet wurden (so wurde beispielsweise der 5HT-1A-Rezeptor durch das Antibiotikum Doxycyclin moduliert). Darüber

hinaus wurden Mäuse gezüchtet, die ausschließlich im Hippocampus und im zerebralen Kortex 5HT-1A-Rezeptoren besaßen: diese zeigten im Vergleich zu den Tieren mit einem eliminierten Serotoninrezeptor keine Angst, was darlegte, dass nur diese Rezeptoren für das Erleben von Angst von Bedeutung sind. (vgl. Bandelow et al. 2003c, Gross et al. 2002)

Finn et al. (2003) untersuchten mithilfe von einem oft angewandten und gut validierten „elevated plus maze“-Test Knockout-Mäuse, die bei einem selektiv ausgeschalteten Gen für die z.B. Glutaminsäure- Decarboxylase, 5HT-1a- und 1b-Rezeptoren, Catechol-O-methyltransferase und den Adenosin-A2a-Rezeptor ein angstäquivalentes Verhalten gezeigt hatten. Zusätzlich wurden in weiteren Studien über 20 so genannter „quantitative trait loci“ (QTL), also Chromosomenabschnitte, identifiziert, die nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die Ausbildung eines für die Angsterkrankungen phänotypischen Merkmals haben. Dies muss allerdings in weiteren genomweiten Assoziationsuntersuchungen beim Menschen bestätigt werden. (Domschke et al. 2008)

Bezüglich der Heritabilität für Angststörungen erscheint die Datenlage derzeit sehr homogen: es wurde bei homozygoten Zwillingen eine zwei- bis dreifach erhöhte Konkordanz beschrieben, an einer Angststörung zu erkranken, als bei den dizygoten. Entsprechende Familienstudien haben gezeigt, dass die Rate, an einer z.B. Panikstörung zu erkranken, unter Verwandten 1. Grades von Patienten mit Panikstörung ungefähr dreifach erhöht ist. (Domschke et al. 2007, Hettema et al. 2001)

Van West et al. (2004) berichten des Weiteren von den molekulargenetischen Kopplungsuntersuchungen, die es ermöglicht haben, die Assoziationen der entsprechenden genetischen Marker mit Angststörungen darzustellen. Diese beschreiben primär die Polymorphismen in klassischen Kandidatengenen wie Cholezystokin-B (CCK-B) Rezeptor, Monoaminoxidase A (MAO-A), die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Adenosin-A2A-Rezeptor-Gen. Letztere zwei wurden dabei nur bei weiblichen Patienten beobachtet, was möglicherweise auf die geschlechtsspezifische Assoziation hindeutet. (vgl. Domschke et al. 2008)

Positive Assoziationsbefunde liegen darüber hinaus für zahlreiche weitere Gene vor, wie 5HT-1A und 5HT-2A-Rezeptoren, Noradrenalin-Transporter, das dopaminerge System, den Progesteron-Rezeptor und den *neurotrophen Faktor BDNF*, deren genaue Rolle und Einfluss auf die Pathogenese und Verlauf der Angststörungen in weiteren Replikationsstudien überprüft werden muss. (Van West et al. 2004, Domschke et al. 2007, Arnold et al. 2004)

1.2.5.2.1 Neurotrophinhypothese

Neurotrophine, strukturähnliche Wachstumsfaktoren, werden sowohl von den peripheren und zentralen Nervenzellen, als auch von immunkompetenten Zellen gebildet. Sie leisten einen wichtigen Beitrag zur deren Neurogenese und Differenzierung, spielen eine wichtige Rolle bei der neuronalen Plastizität, beeinflussen die synaptische Aktivität und regulieren die Neuronenregeneration, leiten aber auch deren Apoptose ein.

Die Dysregulation dieser Prozesse oder eine pathologische Veränderung der Neurotrophinrezeptoren würde somit zur verschlechterten neuronalen Plastizität, also auch zur gestörten neuronalen Konnektivität und folglich zu emotionalen und kognitiven Defiziten beim Erwachsenen führen. (vgl. Reichardt 2006) Dies würde die essentielle Rolle der Neurotrophine bei der Pathogenese einer Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, die mit neurodegenerativen Veränderungen einhergehen, erklären.

Aktuell sind vier Faktoren der Neurotrophingruppe bekannt, nämlich neurotrophin-3 und 4 (NT-3, NT-4), nerve growth factor (NGF) und brain-derived neurotrophic factor (BDNF), wobei letzterem eine große Rolle bei der Pathogenese der Depression zugeschrieben wird. Über dessen Beteiligung an der Entstehung von Angsterkrankungen wird heute zunehmend diskutiert.

So ist es bekannt, dass

- 1) intrahippocampal injiziertes BDNF im Tiermodell eine anxiolytische und antidepressive Wirkung entwickelt. (Shirayama et al. 2002, Schmidt et al. 2010)
- 2) BDNF bei weiblichen Angstpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen kann sowohl unverändert als auch erniedrigt sein; bei männlichen scheint dieses konstant unverändert zu bleiben. Somit spricht dieses Ergebnis für Geschlechtsspezifität vom BDNF. (Domschke et al. 2007)
- 3) Genetische Assoziationsstudien und Metaanalysen zeigen, dass keine signifikante Assoziation zwischen BDNF Val66Met Polymorphismus und Angststörungen existiert. (Frustraci et al. 2008)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Pathogenese der Angststörungen auf der biologischen Ebene ein sehr komplexes multidimensionales Bild darstellt, das sowohl genetische, neurobiologische als auch pathophysiologische Ursachen beinhaltet. Es lässt sich in diesem Zusammenhang keine eindeutige Ursache festhalten; vielmehr muss hier die Gesamtheit aller biologischen und psychosozialen sowie psychodynamischen Faktoren, auf die im Folgenden eingegangen wird, betrachtet werden.

1.2.5.3 Psychologische Modelle der Angstentstehung

1.2.5.3.1 Angsttheorien nach Sigmund Freud

In seinen Angsttheorien beschrieb Freud 3 Arten von Angst: Angstneurose, die frei flottierende Angst ohne situative Auslöser; Angsthysterie/Panikattacken mit situativen Auslösern und Phobie bzw. Situationsangst, in denen er das grundlegende Problem und Ursprung der Neurosen sah. In seinem (ersten) Konfliktmodell postulierte Freud, dass die psychischen und somatischen Angstsymptome, die den manifesten Angsterkrankungen zugrunde liegen, auf der Grundlage der Konflikte zwischen den Triebimpulsen („Es“) und dem Gewissen („Über-Ich“), die dazu führen, dass die Triebenergie nicht über den somatischen Weg abgeführt werden kann, entstehen. Bis 1926 modifizierte Freud seine Angsttheorien und formulierte anschließend im 2. Modell der Angstentstehung, dem strukturbedingten Modell, die These, dass es anhand der defizienten Entwicklung von Ich und Selbst zu einer Wahrnehmung der Insuffizienzen der Persönlichkeitsstruktur („Erlebnis der Brüchigkeit des Ichs“) kommt, was wiederum ein Signal für eine unzureichende Möglichkeit der Abwehr und/oder der Kompensation bietet und somit das unmittelbare Erlebnis einer „Gefahr“ und das überwiegend diffuse Angstempfinden entstehen lässt. (vgl. Hoffmann 2008, Freud 1926)

1.2.5.3.2 Angsttheorie nach Bowlby (Bindungsmodell)

Der englische Kinderpsychiater und Psychoanalytiker John Bowlby formulierte in den 1950er in seinem Angstentstehungsmodell, dass das Auftreten von Angstreaktionen durch einen als drohend empfundenen Bindungsverlust zu erklären sei, wobei es irrelevant ist, ob es sich um einen realen Verlust oder eine bloße Vorstellung dessen handelt. Bowlby vertritt die These, dass jedes Individuum in jeder seiner Entwicklungsphasen immer wieder mit Ängsten konfrontiert wird und zeitgleich die Möglichkeiten erfährt, diese zu bewältigen. Sollten die Entwicklungsphasen durch phasenspezifische Konflikte geprägt gewesen sein, welche dadurch zu einer fehlerhaften oder gar fehlenden Verarbeitung der Angst führen, könnte dies im späteren Lebensverlauf in ähnlichen Stresssituationen eine unbewusste Regression in die entsprechende Entwicklungsphase sowie das Einsetzen der dazugehörigen infantilen Angstbewältigungsstrategien und ggf. Entwicklung einer manifesten Angststörung, bewirken. (vgl. Hoffmann 2008)

1.2.5.3.3 Zwei-Faktoren-Modell der Angst nach Mowrer und Biological Preparedness

In den 1940er Jahren formulierte der US-amerikanische Psychologe O.H. Mowrer eine Weiterentwicklung der behavioristischen Konditionierungstheorie, ein Zwei-Faktoren-Modell

der Entstehung und Aufrechterhaltung neurotischer Angst, in dem er postulierte, dass Ängste durch *klassische Konditionierung* („Bedingter Reflex“, bei dem ein unkonditionierter Stimulus infolge einer wiederholten zeitlichen Koppelung mit einem konditionierten Stimulus eine konditionierte Reaktion entstehen lässt) erworben und durch *operante Konditionierung* („Lernen am Erfolg“, bei dem die Art der Konsequenzen eines Verhaltens, in dem Fall Vermeidung oder Verstärkung,- dessen Auftretenswahrscheinlichkeit beeinflusst) aufrechterhalten seien. (vgl. Morschitzky 2009)

Die insgesamt sehr simple und für viele Angststörungen als unzureichend eingeschätzte lerntheoretisch basierte Zwei-Modell-Theorie wurde 1971 durch den US-amerikanischen Psychologen Martin E. Seligman durch die Theorie der Biological Preparedness ergänzt, indem Seligman erklärte, dass das Prinzip der klassischen Konditionierung nicht für alle Reiz-Reaktionen im gleichen Maße, d.h. mit gleicher Lerngeschwindigkeit, gilt. Er berichtet von einer „biologisch-evolutionär bedingten Vorgeformtheit“ sowie einer „artspezifisch unterschiedlichen Erlernbarkeit“ bestimmter Konditionierungen; dies würde bedeuten, dass das menschliche Gehirn ursprünglich darauf vorbereitet ist, auf bestimmte Gegebenheiten der Natur (Dunkelheit, Höhen, Blitz und Donner etc.) eher eine Phobie zu entwickeln. Wenn sich daraus allerdings eine Angsterkrankung entwickelt, hängt das vielmehr von der Vulnerabilität und der Überempfindlichkeit des Bewertungszentrums für Gefahren des jeweiligen Individuums ab. (vgl. Bandelow et al. 2003a, 2012, Morschitzky 2009, Reinecker 1993)

1.2.5.4. Fazit

Es gibt bis heute keine allgemein anerkannte ätiologische Theorie der Angststörungen. Wie bei den meisten anderen komplexen Erkrankungen kommt ein Vulnerabilitäts-Stress-Modell der Erklärung von Pathophysiologie und Ätiologie der Angststörungen am nächsten. Von Bedeutung dabei sind eine erbliche Vulnerabilität für die erhöhte Angstbereitschaft; eine neuroanatomische und genetische Prädisposition, bestehend beispielsweise aus einer Dysfunktion der Kortex-Amygdala-Projektionen, einer Amygdalahypersensibilität oder einer mangelnden Hemmung der Amygdalareaktion auf Angststimuli (Charney et al. 1999, Morgan et al. 1995), sowie eine fehlerhafte Verarbeitung bzw. eine Fehlinterpretation sensorischer Informationen, wobei ein mögliches neurokognitives Defizit in diesen Bahnen eine inadäquate Aktivierung des Angstzentrums initiieren, die präfrontalen kortikalen Funktionen zum großen Teil ausschalten und somit Angst oder Panik auslösen würde (vgl. Coplan et al. 1998, Bandelow et al. 2003c).

Ferner sind, wie bereits im Kapitel 1.2.5.3 detailliert beschrieben, die psychodynamischen Modelle vom S. Freud, J. Bowlby, O.H. Mowrer und Martin E. Seligman, in die multifaktorielle Betrachtungsweise des Vulnerabilitäts- Stress- Modells der Angstenstehung, obligat einzubeziehen.

1.2.6 Therapie der Angsterkrankungen

Mehrere Studien haben bereits nachgewiesen, dass die primären Angststörungen eine eindeutige Tendenz zur Chronifizierung besitzen. Durch die bereits erwähnten komplexen Pathomechanismen der Angstenstehung verfügen die Angstpatienten über mehrere Risikofaktoren, die die Chronifizierung der jeweiligen Angsterkrankung zusätzlich konsolidieren. Die deutsche S3-Leitlinie (2014) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Angststörungen wurde gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) evidenzbasiert entwickelt und berücksichtigt dabei auch die Prinzipien anderer Leitlinien.

Grundsätzlich werden nach dem Ablauf der erforderlichen Diagnostik und Ausschluss einer organischen Ursache der Beschwerden drei Hauptkomponenten der therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der Angststörungen, nämlich Pharmakotherapie, Psychotherapie (oder beide Formen in Kombination) sowie weitere therapeutische Maßnahmen empfohlen, wobei hier eine individuelle Wahl zwischen einer ambulanten und stationären Art der therapeutischen Betreuung getroffen werden muss.

1.2.6.1 Pharmakotherapie

Abhängig von der Art der Angststörung sind medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlungen indiziert; zahlreiche Studien sprechen dafür, dass beide Therapiearten in Kombination besser wirksam sind als einzeln angewendet (Blanco et al. 2010, Prasko et al. 2006, Power et al. 1990, Barlow et al. 2000); andererseits zeigte eine Metaanalyse aller verfügbaren Angststudien auf, dass die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung im Vergleich zur Psychotherapie höher ist. (Bandelow et al. 2012, Bandelow et al. 2015, Bandelow 2003a, 2003b, 2003c)

Auch der Ansatz für die mögliche Pathogenese der Angsterkrankungen, der u.a. auf der Dysregulation der Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin beruht, entstand ausgehend von der Tatsache, dass die gemeinsame Wirkung der Antidepressiva durch die Hemmung deren Wiederaufnahme im synaptischen Spalt, entweder aufgrund der Resorptionsblockade in die Zelle

oder der Abbauhemmung durch entsprechende Enzyme zu erklären ist. Darüber hinaus sind die antidepressiv wirkenden Stoffe in der Lage, präsynaptische Rezeptoren zu blockieren und so durch den negativen Feedbackmechanismus die Sekretion des jeweiligen Transmitters zu hemmen.

In Hinsicht auf Dosierung sieht die S3-Leitlinie vor, dass zu Beginn der Behandlung eine möglichst niedrige Dosis des jeweiligen Wirkstoffes eingesetzt wird; diese kann bei Bedarf alle 3-5 Tage erhöht werden, bis der höchste empfohlene Bereich erreicht ist, falls eine anfängliche Behandlung in niedrigeren Dosierungen nicht erfolgreich war; eine Wirklatenzzeit von mehreren Wochen muss ebenfalls berücksichtigt und die Patienten hinsichtlich der Compliance aufgeklärt werden.

Werden in begründeten Ausnahmefällen Benzodiazepine verabreicht, werden die Dosierungen so niedrig wie möglich, aber auch so hoch wie notwendig gehalten.

Bei der Behandlung mit SSRIs und SNRIs sollte die Erhaltungsdosis im Vergleich mit der in der Akuttherapie erfolgreich eingesetzten Dosis weiterhin erhalten bleiben; bei Beendigung der Therapie mit SSRIs (*Citalopram, Escitalopram, Sertralin*), SNRIs (*Venlafloxin, Duloxetin*) und TZAs (*Clomipramin, Opipramol*) sollte die Dosis nur langsam reduziert werden, um Absetzphänomene zu vermeiden.

Neben den modernen Antidepressiva spielen ebenfalls weitere Medikamente bei der Behandlung von Angststörungen eine Rolle, zu erwähnen dabei wären:

- reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase A (RIMA) wie *Moclobemid*
- Calciumkanalmodulator *Pregabalin* (wirkt durch die Blockade des Kalziumeinstroms in die Nervenendigung und gleichzeitige Aktivierung der hemmenden Chloridkanäle, was die Freisetzung der Neurotransmitter Noradrenalin, Glutamat und Substanz P verhindert)
- 5-HT-1A-Agonist *Bupropion* (Zulassung in Deutschland für die Therapie des GAD)
- Trizyklisches Anxiolytikum *Opipramol* (Zulassung in Deutschland für die Therapie des GAD)
- Histamin H1-Antagonist *Hydroxyzin* (in Deutschland aufgrund seiner stark sedierenden, psychotropen Wirkkomponente zur Behandlung von Angst- und Spannungszuständen und nicht-psychotischer, emotional bedingter Unruhezustände, nicht als Medikament erster Wahl zugelassen)
- Benzodiazepine wie *Alprazolam, Diazepam, Lorazepam* und *Clonazepam* (Wirksamkeit aufgrund der Bindung an den GABA-Rezeptorkomplex und der Verstärkung der hemmenden GABA-Wirkung (Ashton 1994))

- Andere anxiolytisch wirkende Psychopharmaka wie *Quetiapin* (atypisches Neuroleptikum, in Europa bisher für die GAD-Behandlung nicht zugelassen), *Tranylcypromin* (irreversibler Monoaminoxidasehemmer, zur Wirksamkeit dessen bisher keine ausreichenden Daten vorliegen) (vgl. Bandelow 2014)
- Betablocker (Wirkung durch Regulation von vegetativen Angstsymptomen wie Herzklopfen, Tremor etc.- hier konnte die Wirksamkeit allerdings durch mehrere Doppelblindstudien nicht bestätigt werden)

1.2.6.2 Psychotherapie

Dieses Behandlungsverfahren werden seit vielen Jahrzehnten in der Therapie von Angststörungen erfolgreich angewendet und werden in seiner Gestaltung, Art und Setting individuell auf den Patienten, sein Störungsbild, seine Persönlichkeit, Ressourcen und Kompetenzen, subjektive Krankheitsvorstellungen und Behandlungserwartungen angepasst. Dabei ist allen Formen der psychotherapeutischen Intervention gemeinsam, eine tragfähige therapeutische Beziehung auszubauen und aufrechtzuerhalten, wovon der Behandlungserfolg im hohen Maße abhängt.

Es existieren verschiedene psychotherapeutische Verfahren, die abhängig vom Krankheitsbild, seiner Komplexität, Schweregrad und den eventuellen komorbiden Erkrankungen indiziert sind und ebenso unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit liefern. Darüber hinaus kann in einzelnen Fällen eine spezifische therapeutische Intervention notwendig werden.

Bei der Behandlung der *Panikstörung mit und ohne Agoraphobie* zeigen sich Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und Angewandte Entspannung signifikant wirksam. Da zum letzteren Verfahren nur wenige Studien vorliegen und KVT im direkten Vergleich bessere Ergebnisse liefert (Arntz et al. 1996, Clark et al. 1994), ebenso im Vergleich mit einer psychopharmakologischen Intervention (Dannon et al. 2004), wird sie laut der aktuellen Leitlinie als psychotherapeutisches Verfahren der ersten Wahl empfohlen (S3-Leitlinie, 2014). Die langfristige Wirkung der KVT ist empirisch belegt; die Responderate beträgt etwa 75-92% (Arntz 2002).

Zur Behandlung der *Panikstörung mit Agoraphobie* ist aufgrund der Ergebnisse mehrerer Meta-Analysen ebenso die KVT zu empfehlen, dabei soll der Schwerpunkt der Therapie auf die interozeptive Exposition (mit angstaustösenden körperlichen Reizen) sowie auf die situative Exposition (mit phobierelevanten Situationen) gelegt werden (Alpers 2012). Es konnte gezeigt werden, dass die KVT als eine langfristige Behandlungsform bessere Ergebnisse liefert als eine Kombinationstherapie mit Psychopharmaka, welche sich wiederum als effektiver erwies als eine ausschließliche medikamentöse Behandlung (vgl. Craske et al. 2005).

Eine spezifische, auf Sorgenkontrolle gerichtete KVT, hat sich als wirksam bei Patienten mit *GAD* gezeigt (Linden et al. 2005). Über die Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie liegen derzeit nur wenige Daten vor, so dass bezüglich der Effektivität der Kombinationstherapie keine eindeutige Aussage gemacht werden kann. Als Therapiemodalität zweiter Wahl ist die psychodynamische Psychotherapie zu wählen (S3-Leitlinie, 2014).

Für die Behandlung von *sozialen Phobien* wird primär die Expositionstherapie bzw. KVT empfohlen, da diese sich in mehreren Studien als wirksam gezeigt hat (Heimberg et al. 1998, Bandelow et al. 2012). Allerdings existieren dazu bisher keine eindeutigen und homogenen Studienergebnisse, die eine Überlegenheit der Psychotherapie gegenüber der medikamentösen nachweisen würden. Einige Studien zeigten eine höhere Wirksamkeit der medikamentösen Therapie (Blomhoff et al. 2001), andere sprachen für eine bessere Effektivität der Verhaltenstherapie (Clark et al. 2003, 2006). Signifikante Unterschiede zwischen Kombinations- und Monotherapie zeigten sich im Follow-up nicht; im direkten Vergleich scheint die Kombination unerheblich besser zu wirken als die Monotherapie (Heimberg et al. 1998, Zaider et al. 2003). Sollte sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen haben, besteht hier ebenfalls eine Möglichkeit, auf eine psychodynamische Psychotherapie auszuweichen.

Eine Empfehlung zur Wahl der richtigen psychotherapeutischen Behandlungsform kristallisiert sich anhand der Übersichtsarbeit von Choy et al. (2007), die alle verfügbaren Studien zur Behandlung von *spezifischen Phobien (SP)* umfasst. Dabei wird deutlich, dass die Wirksamkeit einer Expositionstherapie (Konfrontation in der Imagination), der in-vivo- Exposition und der kognitiven Therapie bei den meisten Formen der SP belegt werden konnte. Bezüglich der Blut-Verletzungs-Injektionsphobien hat sich das Verfahren der angewandten Entspannung nach Öst als wirksam erwiesen (Choy et al. 2007). Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass der aktuelle Forschungsstand zu medikamentösen Behandlungen der SP nicht ausreichend ist, um die Wirksamkeit der Medikamente bei den SP eindeutig nachzuweisen (ebd. 2007).

1.2.6.3 Weitere therapeutische Maßnahmen

Anhand der aktuellen Studienlage zu den supportiven therapeutischen Maßnahmen lässt sich feststellen, dass derzeit mehrere (placebo-)kontrollierte Studien vorliegen, die die Wirksamkeit von *Ausdauersport* im Vergleich zum *Entspannungstraining*, zur Einnahme der anxiolytischen Medikamente oder zur Gruppen-KVT bzw. *Selbsthilfegruppen*, untersuchten. (vgl. Arntz 2003, Ost et al. 2000, Herring et al. 2012, Bandelow et al. 2014, Jazaieri et al. 2012)

1.3 BDNF

Wittchen et al. (2001) führten im Rahmen einer epidemiologischen Studie aus, dass in Deutschland etwa 32% der erwachsenen Bevölkerung im Alter von 18-65 Jahre unter einer oder mehreren psychischen Störungen leidet; der Anteil der Depressionen und Angststörungen beläuft sich dabei auf rund 25% aller psychischen Erkrankungen (Jacobi et al. 2014). Die tendenziell steigenden Zahlen wiesen zweifelsohne auf eine erhebliche (sozio-)wirtschaftliche Bedeutung dieser Patientengruppen hin und führten zeitgleich zu einem zunehmenden wissenschaftlichen Interesse. Aktuell sind die Pathomechanismen psychiatrischer Erkrankungen noch nicht vollständig geklärt. Es existieren dennoch zahlreiche Untersuchungen, die einen signifikanten Zusammenhang des Nervensystems und seiner Mediatoren/Neurotrophine (neuronalen Wachstumsfaktoren) nachweisen, die aufgrund ihrer Eigenschaften, die Plastizität des Nervensystems, bestimmte neuronale Strukturveränderungen und die Neurogenese in hohem Maße zu steuern, eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Angst und Depression einnehmen (Sandler 2001). Neurotrophine stehen im engen Zusammenhang mit mehreren Neurotransmittersystemen, die maßgeblich an der Pathogenese von Angststörungen und Depression beteiligt sind. Dabei wird die Rolle des BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) oft im Zusammenhang mit der Entstehung von Depression und Angststörungen als eines der Vertreter der Neurotrophine untersucht (vgl. Hashimoto et al. 2004). Im Folgenden soll die Kausalität des BDNF und der mit seiner Dysregulation assoziierten Erkrankungen veranschaulicht werden.

1.3.1 BDNF als Vertreter der Gruppe der Neurotrophine

Das Phänomen der synaptischen Plastizität als einer Fähigkeit der Nervenzellen, sich im weitesten Sinne unterschiedlichen Belastungen und neuronalen Vorgängen anzupassen, wurde zum ersten Mal in den 1950er Jahren formuliert, als der erste Vertreter der Neurotrophine, der NGF (nerve growth factor), entdeckt und beschrieben wurde (vgl. Levi-Montalcini et al. 1951). BDNF war der zweite neuronale Wachstumsfaktor, der nach dem NGF 1982 gefunden und isoliert wurde (Barde et al. 1982). Somit bildet BDNF mit den weiteren NGF struktur- und funktionsähnlichen Neurotrophinen (NT-3, NT-4/5) eine „NGF- Superfamilie“ (Lang et al. 2004). Die zentrale Rolle der Neurotrophine bei der neuronalen Plastizität sowie deren Einfluss auf die Entstehung von mehreren neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen wie M. Alzheimer, periphere Polyneuropathie, ALS (amyotrophe Lateralsklerose), M. Parkinson, Epilepsie, Depression und M. Huntington wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht. (Zuccato et al. 2001, Howells et al. 2000, Hörtnagl 1997) Darüber hinaus berichten weitere Studienergebnisse vom bedeutenden

Einfluss der Neurotrophine auf die Regulationsmechanismen des Immun- und kardialen Systems (Coppola et al. 2004, Donovan et al. 2000).

BDNF zeigt eine hohe Strukturähnlichkeit mit dem Hauptvertreter der Neurotrophine, dem NGF (Hohn 1990). Ein matures BDNF-Peptid entsteht intrazellulär im trans-Golgi-Apparat und endoplasmatischen Reticulum durch Proteolyse der Präpropeptide und weitere Modifikation der Propeptide und besitzt eine Länge von 118 AS. In seiner aktiven Form bildet BDNF in der Regel Homodimere, bestehend aus 2 Monomeren mit einem Molekulargewicht von ca. 28 kD, die parallel und nichtkovalent (hydrophob) miteinander verbunden werden (Mowla et al. 2001, Laske et al. 2006). Auch extrazellulär werden die Propeptide modifiziert: tPA-vermittelt wird Plasminogen zu Plasmin, einem wichtigen Modulator der BDNF-Aktivität, gespalten, der im nachfolgenden Schritt im synaptischen Spalt die Proteolyse des proBDNF zu BDNF initiiert (Lee R et al. 2001).

1.3.2 Signaltransduktion der Neurotrophine

Die Wirkung der Neurotrophine wird mit zwei unterschiedlichen Rezeptorklassen assoziiert. Zum einen wirkt NGF über den TrkA Rezeptor (tropomyosin related kinase rezeptor), BDNF und NT4/5 über den TrkB und NT3 bindet an TrkC (Teng et al. 2004). Die Trk Rezeptoren aus der Familie der Tyrosinkinase besitzen eine hohe Bindungsspezifität und werden ausschließlich durch die reifen Neurotrophine aktiviert. Die dadurch initiierten Signalkaskaden bewirken die Expression entsprechender Gene, die die adäquate neuronale Differenzierung und das Zellüberleben von sympathischen und peripheren Neuronen modulieren (Kaplan et al. 2000). Darüber hinaus hat die Bindung von BDNF an den TrkB-Rezeptor über den Response-Faktor CREB1 (cyclic AMP-Response Element- Binding Protein 1) einen signifikanten Einfluss auf die Lernprozesse, Gedächtnis und Kognition. TrkB-knockout-Mäuse werden zwar anatomisch unauffällig geboren, zeigen aber signifikante Neuronendefizite von bis zu 60% im Ganglion trigeminale und Ncl. motorius nervi facialis, eine erhebliche Reduktion (bis zu 34%) der Motoneuronen im Rückenmark und in sensorischen Hinterwurzelganglien und sind darüber hinaus unfähig, Nahrung aufzunehmen und versterben innerhalb von 48 Stunden (Klein 1994).

Ein weiterer Signaltransduktionsweg des BDNF erfolgt über den aus der Tumornekrosefaktor-Familie stammenden p75-Rezeptor, der seine Wirkung primär in bestimmten Gruppen von sympathischen und sensorischen Neuronen des peripheren Nervensystems ligandenabhängig zu entwickeln scheint und ist für die Regulation der Apoptose verantwortlich (ebd. 1994). Kaplan et al. (2000) berichten, dass die über den p75 eingeleitete Apoptose sich unter anderem auch für Motoneurone, Oligodendrozyten und Schwannsche Zellen nachweisen lässt, wobei dieser Prozess

am deutlichsten im sich entwickelnden Nervensystem und bei Neuronenverletzungen zu beobachten ist.

Eins der Selbstregulationsmechanismen der neuronalen Zellen wird von Davey et al. (1998) beschrieben: da die meisten Neuronen sowohl Trk- als auch p75-Rezeptoren auf ihrer Membran exprimieren und diese sich gegenseitig in ihrer Wirkung und Funktion beeinflussen, hat dies eine enorme Bedeutung für das Überleben, Wachstum und die Differenzierung von Neuronen. Abhängig von der Stärke des Aktivierungsimpulses des jeweiligen Rezeptors überwiegen die Apoptose oder die neuronalen Überlebenssignale: so führte eine BDNF Gabe in den p75 Neuronen, die keinen TrkB Rezeptor besaßen, zu einer verstärkten Apoptoseeinleitung. Eine antagonistische Wirkung hatte die gleichzeitige Expression von TrkB-Rezeptoren (Friedman et al. 1999).

1.3.3 Lokalisation und Funktion der Neurotrophine

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die maßgeblichen Funktionen der Neurotrophine in der Stimulation der Proliferation, Kollateralisierung und des axonalen Wachstums bestehen. BDNF übernimmt dabei die entscheidende, sowohl aktivierende als auch hemmende Rolle für das Wachstum, die Differenzierung und das Überleben von Neuronen.

Des Weiteren zeigten zahlreiche Untersuchungen auf, dass BDNF mit vielen Neurotransmittersystemen in einer engen Interaktion steht. So hat beispielsweise der NMDA-Rezeptor des glutamergen Systems einen stimulierenden und das GABA-System einen hemmenden Einfluss auf die Expression von BDNF-mRNA (Zafra et al. 1991). BDNF selbst wirkt supportiv auf die Ausbildung von 5-HT-Neuronen des serotonergen Systems und ist somit an der Entstehung von Angst- und Schmerzverhalten beteiligt (Lang et al. 2005, Lucki et al. 1998). Es existieren ebenfalls Studien, die den Zusammenhang zwischen BDNF und dem dopaminergen System untersuchten, insbesondere wurde dabei der Fokus auf die Wechselwirkung von BDNF und den dopaminergen Zellen des Mittelhirns und des Hippocampus gelegt. (vgl. Baquet et al. 2005, Paredes et al. 2007).

Somit wird offensichtlich, dass BDNF eine wesentliche Rolle bei der neuronalen Plastizität spielt, einer vitalen Fähigkeit des Gehirns, mithilfe der synaptischen Transmissionen die Funktionen und Strukturen einzelner Synapsen oder ganzer Gehirnareale zu beeinflussen, diese zu erweitern und zu modulieren und dadurch den idealen Rahmen für die Gedächtnis- und Lernprozesse sowie für die LTP (Langzeitpotenzierung oder Langzeitgedächtnis) zu erschaffen (Laske et al. 2006).

Die Lokalisation des Neurotransmitters im zentralen Nervensystem ist ubiquitär: man findet BDNF in Neuronen des embryonalen, postpartalen und adulten ZNS, wobei die höchste Konzentration im Hippocampus anzutreffen ist. Gebildet wird BDNF sowohl im peripheren Nervensystem, hauptsächlich in Neuronen und Schwannzellen peripherer Motoneurone (Zafra et al. 1991), als auch im ZNS, in dem die Gliazellen die synthetisierende Rolle übernehmen (Leibrock et al. 1989). Darüber hinaus ist bekannt, dass BDNF auch in den nicht-neuronalen Zellen wie den Herz-, Lungenzellen, Epithelzellen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes, Thrombozyten, Muskelzellen und Fibroblasten synthetisiert wird; es unterstützt darüber hinaus die Angiogenese und ist in glatten Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen und Kardiomyozyten nachweisbar (Rosenthal et al. 1991, Lommatzsch et al. 1999). Bedingt durch die Bildung des BDNF von den Zellen des Immunsystems (aktive B-, T-Zellen und Monozyten) übernimmt BDNF eine weitere wichtige Funktion, die bei den immunologischen Antworten auf Stressreize in den nicht-neuronalen Systemen eine entscheidende Rolle spielt (Kerschensteiner et al. 1999).

1.3.4 Neurotrophine und neurotrophin-assoziierte Erkrankungen

Aufgrund des engen Zusammenhangs der Neurotrophine und deren Rolle bei der Pathophysiologie mehrerer Erkrankungen kristallisierte sich die Frage heraus, inwieweit BDNF ursächlich für die Entstehung dieser Erkrankungen sein könnte. In einer Reihe von Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass die Fehlregulation der Neurotrophine mit mehreren neurodegenerativen sowie genetischen Erkrankungen assoziiert werden kann.

Besonders wichtig ist in dem Zusammenhang ein Austauschpolymorphismus zwischen Guanin und Adenin im BDNF-Gen zu erwähnen, der zum Valin-zu-Methionin in der Region 5' im Codon 66 (Val66Met) auf dem Chromosom 11p13 führt. Bei dem Polymorphismus ist nicht das BDNF-Protein selbst betroffen, sondern sein Vorläufer proBDNF, aus dem das reife Protein synthetisiert wird (Seidah et al. 1996). Dies führt dazu, dass BDNF zwar nicht im geringeren Maße produziert wird, aber in deutlich kleineren Mengen aus der Zelle freigesetzt (Chen et al. 2004). Somit hat der Val66Met-Polymorphismus einen negativen Einfluss auf den intrazellulären Transport und Sekretion von BDNF im Hippocampus, was infolgedessen eine Herabsetzung der LTP mit sich bringt (Egan et al. 2003). Da BDNF als aktivster Vertreter der Neurotrophingruppe in mehreren Gehirnregionen die Funktionalität, Wachstum und Differenzierung von Neuronen positiv beeinflusst und zudem antiapoptotisch wirkt, hat er eine maßgebliche Bedeutung fürs Gedächtnis, Lernen und eine Mehrzahl der kognitiven Funktionen sowie, wie oben bereits erwähnt, das Langzeitgedächtnis.

Bei Erkrankungen verschiedener Genese konnten unterschiedlich hohe BDNF-Werte gemessen werden. In diesem Zusammenhang fiel auf, dass bei den entzündlichen oder Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Multipler Sklerose, Lupus erythematoses, Kawasaki-Syndrom, Neurodermitis der BDNF-Spiegel im Serum, Liquor oder lokal im Gewebe erhöht ist. (Chan et al. 2015, Zheng et al. 2017, Forsgren et al. 2011) Bei zahlreichen psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie, PTBS, Zwangsstörung, dem Rett-Syndrom sowie Essstörungen ist BDNF hingegen signifikant erniedrigt. (Dwivedi 2009, Xiu et al. 2009, Maina et al. 2010, Zeev et al. 2009, Kaplan et al. 2008) Es erscheint ebenso logisch, dass sich eine verminderte BDNF-Konzentration bei den Erkrankungen findet, die durch den Untergang der Neurone v.a. im Hippocampus, Substantia nigra und Striatum gekennzeichnet sind, insbesondere sind hierbei Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer zu erwähnen. (Howells et al. 2000, Weinstein et al. 2017)

1.3.5 BDNF, KHK und Angsterkrankungen

Wie bereits in den Kapiteln 1.3.3 und 1.3.4 beschrieben, steht BDNF im unmittelbaren Zusammenhang mit den inflammatorischen und psychiatrischen Erkrankungen. Es gibt zahlreiche Studien, die die Kausalität von Depression und BDNF untersuchen, Angsterkrankungen spielen dabei eine eher untergeordnete Rolle.

Auch der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen, deren Risikofaktoren wie metabolisches Syndrom oder Dyslipidämie/Atherosklerose und BDNF wurde untersucht, -dabei zeigte sich durch die von BDNF stimulierte Aktivität der NAD(P)H-Oxidase eine Induktion der oxidativen Stressreaktionen in den atherosklerotischen Intimä und Adventitia der Koronargefäße, was andererseits zur Instabilität der atherosklerotischen Plaques führte. (Ejiri et al. 2005) Da die Studie bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris höhere BDNF-Spiegel maß als bei denen mit stabiler Angina oder den nicht-KHK-Patienten, ließe sich vermuten, dass BDNF die Entstehung von instabiler Angina pectoris induziert; dies bedarf allerdings weiterer Untersuchungen.

Weitere Studien zeigen ebenfalls einen kausalen Zusammenhang von BDNF und KHK: so konnten Jiang et al. (2009) aufzeigen, dass multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren bei den Patienten mit Angina pectoris in direktem Zusammenhang mit dem BDNF-Serumlevel stehen, wobei niedrige Serumspiegel möglicherweise mit den zukünftigen kardialen Ereignissen wie Myokardinfarkt und der Mortalität assoziiert sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass BDNF sowohl bei der Pathogenese von psychiatrischen als auch kardiovaskulären Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt; die Kohärenz von Angsterkrankungen bei KHK-Patienten gegenüber KHK-Patienten ohne Angsterkrankung und dem entsprechenden BDNF-Serumspiegel soll die vorliegende Arbeit darstellen.

1.4 Zielsetzung

Aus der bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Rolle des BDNF bei der Inflammation sowie Pathogenese der psychiatrischen, neurodegenerativen und Autoimmunerkrankungen gehen nun folgende Fragestellungen, mit dem Ziel, BDNF als Screening- und Monitoringparameter bzw. einen möglichen prädiktiven und präventiven Faktor für den Verlauf und die Therapie von KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen, zu identifizieren, hervor:

1. Wie korrelieren die Serum-BDNF Werte bei KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen? Ist ein Zusammenhang mit der jeweiligen Angsterkrankung erkennbar?
2. Sind die BDNF-Werte geschlechtsabhängig?

2. Methoden

2.1 CDCare Hauptstudie

2.1.1 Ablauf und Zielsetzung

In eine prospektive vom der Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Kohortenstudie mit hospitalisierten KHK-Patienten wurden von Mitte Juli 2012 bis Ende Juli 2014 an zwei Universitätskliniken (medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie an der Charité Campus Virchow, CVK, und Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster) insgesamt 1265 Patienten rekrutiert, mit dem Ziel, das Ausmaß des Versorgungsbedarfs bei den KHK-Patienten mit komorbider Depression sowie die damit verbundenen Kosten einzuschätzen; darüber hinaus stellte sich die Relevanzfrage eines routinemäßigen Depression-Screenings, das unter Umständen zu einer angemessenen qualifizierten Anschlussversorgung, Verbesserung des therapeutischen Angebots und der Lebensqualität der Patienten beitragen könnte. Eingeschlossen wurden Patienten >18 Jahre mit ärztlich dokumentierter koronarer Herzkrankheit, zu den Ausschlusskriterien gehörten demenzielle Erkrankungen, Blindheit, Taubheit und jegliche kognitiven Einschränkungen sowie im Hinblick auf die deutsche und

türkische Version des von den Patienten zu bearbeitenden Fragebogens unzureichende Sprachkenntnisse und postalische oder telefonische Nichterreichbarkeit. Alle Teilnehmer wurden von den Studienmitarbeitern mündlich über den Ablauf, Ziel und weitere Inhalte der Studie aufgeklärt, darüber hinaus erhielten sie eine schriftliche Teilnehmerinformation. Über die Freiwilligkeit der Teilnahme, deren Widerruf und Anonymisierung der Daten wurden sie ebenfalls informiert; die Fotokopie der unterzeichneten Einwilligungserklärung bekamen die Teilnehmer noch am gleichen Tag ausgehändigt. Im Hinblick auf die Erfassung der Behandlungsarten und die damit assoziierte Kosteneinschätzung wurden die Patienten um die Einwilligung der Einsichtnahme in den Entlassungsbrief gebeten, sofern es im Laufe der einjährigen Befragung zu einem erneuten Klinikaufenthalt kommen sollte; diese war ebenso freiwillig und hatte keinerlei Einfluss auf die Studienteilnahme.

Die Studie sah vor, mithilfe der Fragebögen und des standardisierten klinischen Interviews die Daten von den Patienten zu erheben, die nicht im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Allgemeinen erfasst werden; dabei sollte der erste Baseline- Fragebogen noch während der Hospitalisierung ausgefüllt werden. Weitere Fragebögen bekamen die Teilnehmer postalisch nach einem, sechs und zwölf Monaten nach Entlassung bzw. Studieneinschluss zugesandt. Für die Bearbeitung eines Fragebogens wurden 30-45 Minuten vorgesehen; dieser beinhaltete im Wesentlichen folgende Bereiche:

- Kenntnisstand der Patienten zur Behandlung, Symptomen und Ursachen der Depression
- 2 Fragebögen zum Depressionsscreening
- Abbildung des Inanspruchnahmeverhaltens medizinischer Leistungen

Des Weiteren wurden die Daten zu der Grunderkrankung, Medikation, vorangegangenen stationären Aufenthalten und Komorbiditäten, sowie den KHK-Risikofaktoren wie Rauchen, BMI, Hypertonus und positive Familienanamnese erhoben. Anschließend wurde nach Möglichkeit noch während des Klinikaufenthaltes von den klinischen Psychologen ein standardisiertes diagnostisches Interview (CIDI) zur Erfassung von psychischen (komorbiden) Störungen durchgeführt.

2.1.2 Erfassung von Angststörungen

Zur Quantifizierung von Angststörungen wurde das 1997 an das DSM-IV angepasste standardisierte Interviewverfahren DIA-X/M-CIDI, *Munich Composite International Diagnostic Interview*, die Weiterentwicklung des WHO-CIDI, durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein klinisches Diagnostikinstrument, das für die Erfassung psychischer Störungen unter

Berücksichtigung der DSM-IV/ICD-10 Kriterien geeignet ist. Das Interview beinhaltet einfache Fragen, die für ein breites Personenspektrum unterschiedlicher Sprach- und Bildungsqualitäten beinahe jeden Alters zugänglich sind und ist durch eine hohe Objektivität und vielseitige Anwendbarkeit gekennzeichnet (Wittchen et al. 1997b).

Mithilfe des Verfahrens können von den möglichen ca. 600 Diagnoseklassen nach DSM-IV/ICD-10 ca. 100 der häufiger vorkommenden Diagnosen erfasst werden; die Störungen sind in 16 Sektionen (A bis X) unterteilt (Strauß et al. 2005). Nach Fragen zur Soziodemographie (Sektion A) folgen 12 störungsbezogene Sektionen (s.u.), anschließend werden in 3 Sektionen klinische Interview-Beobachtungen und Beurteilungen sowie Fragen zu den weiteren gesundheitsbezogenen Themen zusammengefasst. So verwendet das Verfahren diagnostische Kriterien für folgende Störungsbilder:

B: Nikotinabhängigkeit, Störungen durch Tabak und damit assoziierte körperliche Probleme und Risikofaktoren

C: Somatoforme und dissoziative Störungen

D: Phobien und andere Störungen (Panik, Agoraphobie, GAD, soziale und spezifische Phobien)

E: depressive Episoden und Dysthymie

F: Manie und bipolare affektive Störungen

G: schizophrene und andere psychotische Störungen

H: Essstörungen

I: Störungen durch Alkohol

K: Zwangsstörungen

L: Drogenmissbrauch und -abhängigkeit; organische, einschließlich symptomatische psychische Störungen

N: posttraumatische Belastungsstörungen,

wobei im Rahmen der CDCare-Studie die Sektionen E, F, D und N relevant waren.

Die Auswertung erfolgt computergestützt und erfordert das DIA-X/CIDI-Diagnoseprogramm.

2.2 CDCare-Biomarker-Substudie

2.2.1 Ablauf und Zielsetzung

Von Dezember 2012 bis November 2015 wurden von den bereits für die CDCare-Hauptstudie eingeschlossenen Teilnehmer 322 Probanden für die Biomarker-Substudie rekrutiert, mit dem Ziel, anhand der BDNF-Serumwerte eine Aussage bezüglich der neurobiologischen Mechanismen, die der Pathogenese und Aufrechterhaltung der Depression bei Patienten mit KHK

zugrunde liegen, zu treffen. Darüber hinaus wurden die BDNF-Serumkonzentrationen bei den KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen untersucht; dies sollte die Frage nach der Korrelation zwischen den BDNF-Werten und jeweiligen Angsterkrankungen sowie möglichen Stör- bzw. Risikofaktoren, die die Serumwerte beeinflussen können, beantworten. Die mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über die Freiwilligkeit der Teilnahme, die erforderliche Blutentnahme sowie die anonyme Verwendung der persönlichen Daten und das Widerrufsrecht, erfolgte von der zuständigen medizinischen Doktorandin. Im Anschluss fanden die Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung und die Blutprobengewinnung statt.

2.2.2 Blutprobengewinnung und BDNF-Bestimmung

Der Vorgang der Blutentnahme erfolgte zwischen 12 und 16 Uhr unter sterilen Bedingungen und der Verwendung einer Butterfly-Nadel und einem daran angeschlossenen Vakuuadapter mittels eines Vacutainer Blutentnahmesystems. Den Teilnehmern wurden zwei EDTA-Röhrchen à 10 ml sowie ein Serum-Röhrchen à 8,5 ml, insgesamt also 28,5 ml venöses Blut für eine genetische und neurobiologische Analyse entnommen. Anschließend wurde zur Serumgewinnung nach einer 30 bis 60-minütiger Gerinnungszeit für 15 Minuten bei 4°C und 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das Serum wurde mittels Einwegpipetten in zwei Eppendorfgefäße je 1 ml pipettiert und unmittelbar danach bei -20°C eingefroren.

Die BDNF-Konzentration im Serum wurde mittels hochsensitiven fluorometrischen Enzym-linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) im Speziallabor von Prof. Dr. Rainer Hellweg an der Charité Campus Mitte (CCM) bestimmt. Weiterführende Informationen zu den methodischen Vorgehensweisen können Hellweg et. al (2003, 2006) entnommen werden. Bei den Analysen wurden BDNF-Werte in ng/ml gemessen.

2.2.3 Erfassung von Variablen

Demografische Daten wie *Alter* und *Geschlecht* wurden für die weitere Interpretation dem von den Probanden ausgefüllten Fragebogen entnommen. Die Variable *Raucherstatus* resultierte aus der Selbstauskunft der Teilnehmer sowie aus der von der jeweiligen Doktorandin durchgeführten kurzen Befragung zu dem aktuellen und vergangenen Raucherstatus; anhand dessen wurden die Probanden in die Variablen *aktuell Raucher* und *aktuell Nichtraucher* aufgeteilt.

Die Variablen *Gewicht* zur Berechnung von *BMI*, *Einnahme der Antidepressiva*, bestimmte Laborwerte wie *Thrombozyten* bei der Aufnahme, *akutes koronares Syndrom (ACS/AKS)* und *linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)* entstammten der Patientenakte, wobei die LVEF-

Werte der letzten klinischen Messung durch Echokardiographie oder Herzkatheter vor dem aktuellen stationären Aufenthalt übernommen wurden. Bei mehrfach vorliegenden Werten wurde dabei der niedrigste festgehalten. Die quantitative Erfassung von Komorbiditäten erfolgte mithilfe der Berechnung von *Charlson comorbidity index* (Charlson et al. 1987), wenngleich mit geringen Modifikationen: so war die Diagnose Demenz bzw. demenzielles Syndrom sowie kognitive Einschränkungen ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Die Diagnosen kongenitaler Herzfehler (CHF) und Myokardinfarkt waren aufgrund von bereits bestehenden eigenständigen Variablen wie ACS, welche die Diagnose Myokardinfarkt einschließt, und LVEF, welche ein Prädiktor für den CHF darstellt, von der Berechnung ausgeschlossen (Kuhlmann et al. 2017).

2.3 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mittels des Analyseprogramms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Für die Berechnung wurden die von dem Speziallabor von Prof. Dr. Rainer Hellweg (Campus Charité Mitte) bestimmten Serum-BDNF-Werte sowie die bereits erwähnten klinischen Daten der für die Biomarker-Studie rekrutierten Patienten, in Form von Variablen, verwendet. Somit erhielt man die Daten für n=322 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme, welche in entsprechende Gruppen, mit und ohne Angstdiagnose aufgeteilt wurden. Des Weiteren wurden univariate oder einfaktorielle Varianzanalysen zur Feststellung des Zusammenhangs zwischen dem BDNF-Level, wobei nur der Wert von >500 pg/ml berücksichtigt wurde (Kuhlmann et al. 2017), und dem Vorliegen einer Angstdiagnose durchgeführt. Dasselbe Vorgehen wurde auch in Bezug auf die Kausalität zwischen den BDNF-Werten und den weiteren erhobenen ausgewählten klinischen Variablen, wie beispielsweise Alter, Geschlecht oder BMI, die möglicherweise den BDNF-Serumspiegel beeinflussen könnten, angewendet. Dies wurde mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten dargestellt; die Korrelationswerte >0,2 wurden dabei als signifikant gewertet.

Zur Auswertung der Beziehung zwischen den Serum-BDNF-Werten und dem Vorhandensein einer Angstdiagnose wurde unter anderem die t-Test-Analyse für unabhängige Stichproben angewendet, wobei die p-Werte <.05 als signifikant gewertet wurden. Für die Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer Angstdiagnose und dem Geschlecht der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test für abhängige Stichproben sowie univariate Varianzanalyse eingesetzt; auch hier galten die p-Werte <.05 als signifikant.

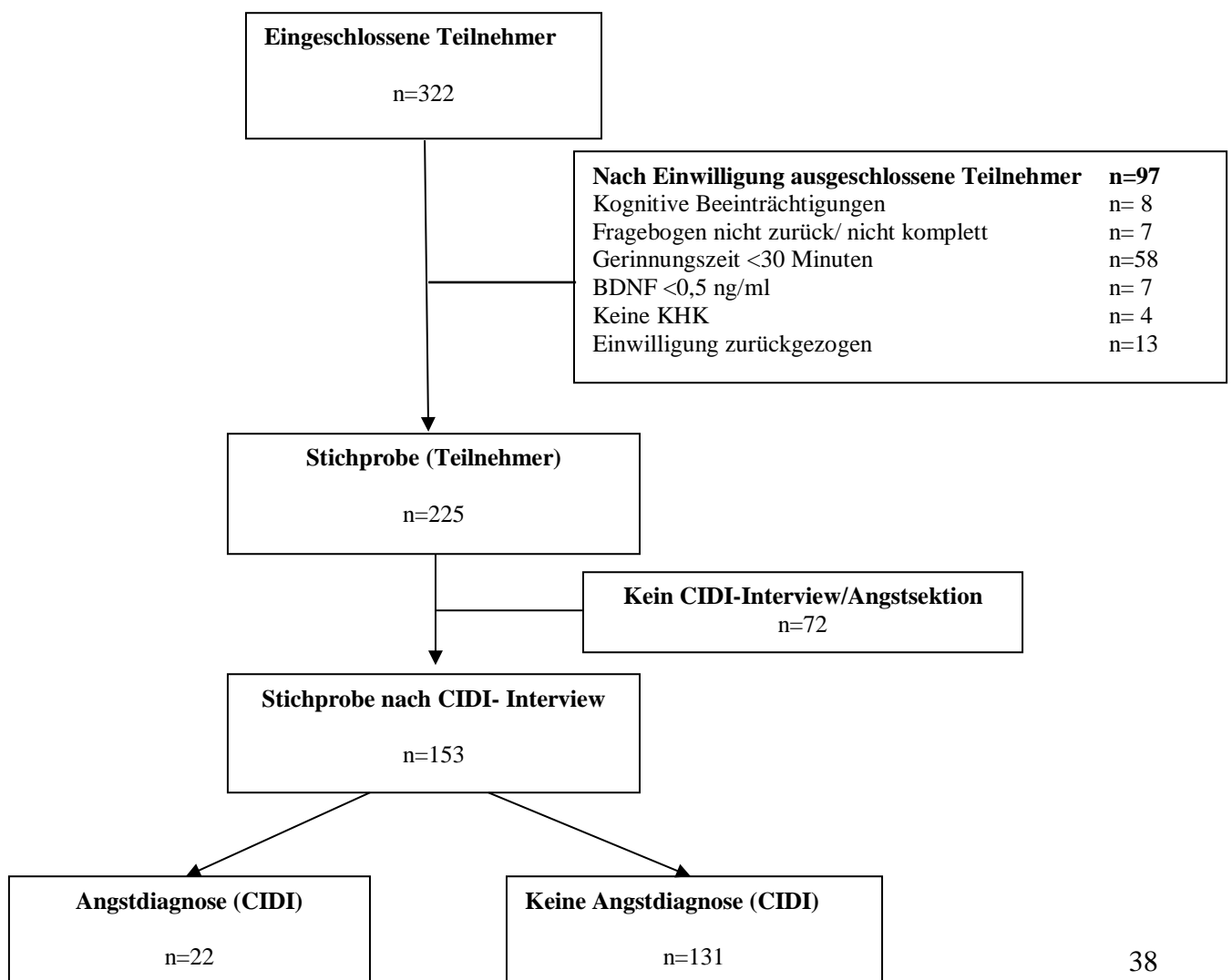
Anschließend wurden anhand von mehrfaktoriellen Varianzanalysen die Gruppenunterschiede dargestellt und somit die Variablen, die einen signifikanten Zusammenhang zum BDNF-Serumspiegel aufweisen, ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1 Selektionsverfahren der Studiendaten

Es wurden n=322 Patienten für die Biomarker-Studie und die damit verbundene Blutentnahme rekrutiert. n=97 Patienten konnten allerdings im nächsten Schritt aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: n=8 hatten kognitive Beeinträchtigungen, n=7 füllten den Baseline-Fragebogen nicht komplett aus oder gaben nicht zurück, bei n=58 Patienten wurde die Gerinnungszeit von 30 Minuten nicht eingehalten und bei n=7 fiel der BDNF-Serumwert unter die Referenzgrenze (<0,5 ng/ml). Bei weiteren n=4 Patienten konnte die Diagnose einer KHK nicht bestätigt werden. N=13 Patienten zogen ihre Einwilligung für die Studienteilnahme zurück.

Tabelle 3: Selektionsverfahren der Studiendaten



Bei n=72 Teilnehmer konnte kein CIDI-Interview bzw. eine entsprechende Angstsektion durchgeführt werden, wodurch diese im zweiten Selektionsschritt ausgeschlossen wurden. Somit ergab sich eine Stichprobe von n=153 Patienten, von denen durch das CIDI-Interview bei n=22 eine oder mehrere und bei n=131 keine Angststörung festgestellt wurde.

Anschließend wurden die bereits aufgrund der aus dem CIDI-Interview fehlenden Daten ausgeschlossenen n=72 Teilnehmer mit den gescreenten Teilnehmern hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, ACS und CCI verglichen, mit dem Ziel, eventuelle Unterschiede in der u.a. Schwere der Erkrankungen zwischen den Gruppen und somit die Limitationen für die nachfolgenden Analysen festzustellen.

3.2 Stichprobencharakteristika

Das mittlere Alter aller 225 in die Biomarker-Studie eingeschlossenen Teilnehmer betrug 64,29 Jahre (Standardabweichung, SD=10,93 Jahre), der gescreenten 153 Teilnehmer 63,04 Jahre (SD 10,41 Jahre); der Gruppe ohne durchgeführte Angstsektion 66,96 Jahre (SD 11,60 Jahre), was im Schnitt etwa 4 Jahre ältere Patienten bedeutete. Dieser Unterschied zeigte sich als signifikant ($p < .05$). Die Geschlechtsverteilung verhielt sich annähernd 4:1 für das männliche Geschlecht (33 Frauen und 120 Männer). Die Gruppe ohne Angstsektion unterschied sich hinsichtlich Geschlechtsverteilung nicht signifikant, auch dort sind überwiegend männliche Patienten zu finden (13 Frauen und 59 Männer). Um die etwaigen Limitationen aufgrund der nicht durchgeführten Angstsektionen bei dieser Gruppe aufzudecken, wird auf weitere Unterschiede jedoch detaillierter im Kapitel 3.7 eingegangen.

Laut Ergebnissen des CIDI-Interviews lag bei 7 weiblichen (21,2%) und 15 männlichen (12,5%) Probanden eine oder mehrere Angststörungen vor; entsprechend 26 weibliche (78,8%) und 105 männliche (87,5%) Teilnehmer erhielten keine Angstdiagnose. Das mittlere Alter für die Patienten mit einer Angstdiagnose lag bei 57,40 Jahre (SD=10,63 Jahre); für die Patienten ohne Angststörungen 63,98 Jahre (SD=10,11 Jahre), was 5 Jahre Altersunterschied bedeutete und auch signifikant war ($p = .009$). Für die nachfolgenden Berechnungen wurde ein T-Test verwendet.

3.3 BDNF bei den KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen

Nach Prüfung der Normalverteilung und einem nicht-signifikanten Shapiro-Wilk-Index ($p > .05$) wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet, welcher die Mittelwerte der BDNF-Serumlevel der Patienten mit und ohne Angstdiagnosen vergleicht. Es sollte dabei festgestellt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Diagnosen und den gemessenen BDNF-Serumwerten besteht. Der BDNF-Mittelwert bei Angstpatienten betrug 3455,18 pg/ml (SD=1229,63 pg/ml), bei den Patienten ohne Angsterkrankungen 3065,80 pg/ml (SD=1094,13 pg/ml). Insgesamt zeigte sich somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose Angst und BDNF im Mittelwertvergleich (Tabelle 4).

Tabelle 4: Stichprobencharakteristika, BDNF > 500 pg/ml

Variable	Angst ja	Angst nein	Total	p-Wert
Teilnehmer	22	131	153	
BDNF > 500 pg/ml	MW=3455,18 SD=1229,63	MW=3065,80 SD=1094,13		.131
Geschlecht	w=7 (21,2%) m=15 (12,5%)	w=26 (78,8%) m=105 (87,5%)	33 120	.261
Alter	MW=57,40 SD=10,63	MW=63,98 SD=10,11		.009

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich

Der Zusammenhang von BDNF-Level und Geschlecht unter den Patientengruppen mit und ohne Angststörungen konnte durch einen Chi-Quadrat-Test ($p = .261$) nicht bestätigt werden. Auch die Berechnung der Interaktion des Geschlechts und des entsprechenden BDNF-Levels ohne Berücksichtigung der Angstdiagnose brachte weder durch einen T-Test für unabhängige Stichproben ($p = .382$) noch eine explorative Datenanalyse ($p > .05$) signifikante Ergebnisse.

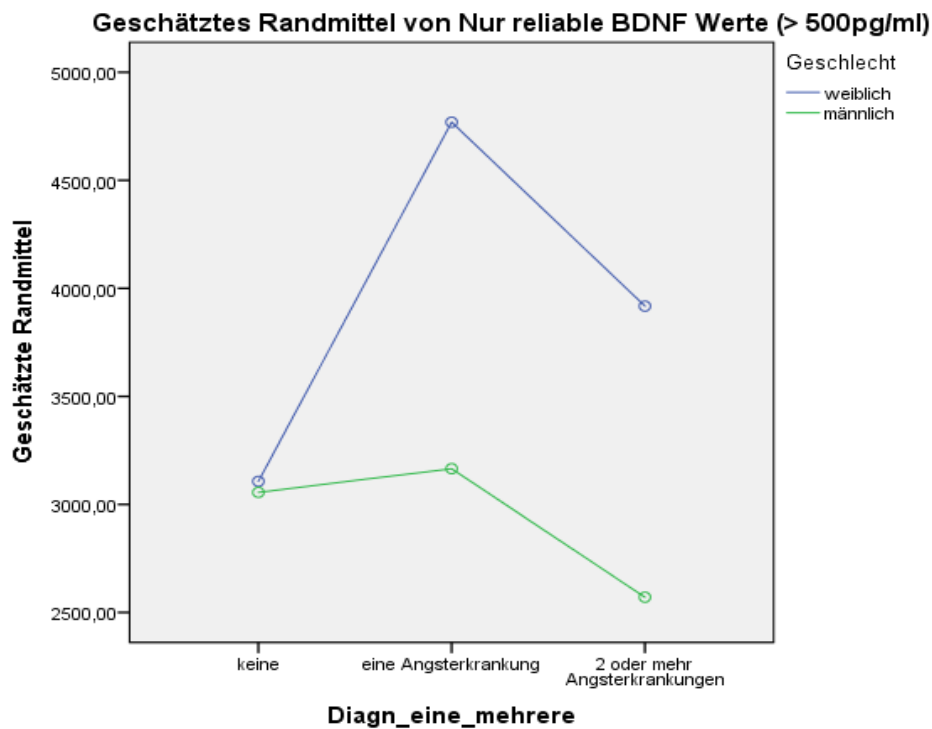
Mittels der Varianzanalyse (ANOVA) wurde im nächsten Schritt die Geschlechtsverteilung unter den Patientengruppen mit einer, mehreren und keiner Angsterkrankung in Abhängigkeit von dem jeweiligen BDNF-Mittelwert überprüft. Es zeigte sich lediglich eine signifikante Interaktion ($p = .047$) zwischen dem Geschlecht und der Diagnose einer Angststörung, so dass es ersichtlich war, dass die BDNF-Mittelwerte bei weiblichen Patienten mit einer Angstdiagnose höher waren

als solche bei männlichen Patienten. Bei den Patienten mit keiner oder mehreren Störungen stellte sich kein Zusammenhang dar (Tabelle 5; Abbildung 1).

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung und BDNF-Mittelwerte bei den Patienten mit und ohne Angststörungen, BDNF > 500 pg/ml

Diagnose: keine/eine/mehrere	Geschlecht	BDNF-Mittelwert, pg/ml	SD	N
Keine	Weiblich	3106,80	969,13	26
	Männlich	3055,66	1126,99	105
	Gesamt	3065,80	1094,13	131
Eine	Weiblich	4769,14	1010,02	2
	Männlich	3165,36	940,84	14
	Gesamt	3365,84	1065,48	16
2 oder mehr	Weiblich	3917,97	1784,81	5
	Männlich	2570,73	.	1
	Gesamt	3693,43	1688,47	6
Gesamt	Weiblich	3330,45	1178,04	33
	Männlich	3064,42	1100,01	120
	Gesamt	3121,80	1118,72	153

Abbildung 1: grafische Darstellung der BDNF-Mittelwerte bei den Geschlechtern in Abhängigkeit von Diagnose



3.4 Explorative Analyse: BDNF und die jeweilige Angststörung

Im nächsten Schritt wurde mittels deskriptiven Statistik das Verhältnis von BDNF-Mittelwert zu der jeweiligen Angstdiagnose dargestellt (Tabelle 6).

Analysiert wurden dabei folgende ICD-10-Diagnosen:

- F40.0 Agoraphobie
- F40.00 Agoraphobie ohne Angabe einer Panikstörung
- F40.01 Agoraphobie mit Panikstörung
- Panikstörung mit und ohne Agoraphobie (kombiniert)
- F40.1 soziale Phobie
- F40.2 spezifische (isolierte) Phobie
- F41.0 Panikstörung
- F41.1 generalisierte Angststörung (GAD)
- F40.9 phobische Störung, nicht näher bezeichnet

Bei den Diagnosen mit nur einem Patienten in der jeweiligen Gruppe wird der Mittelwert ohne die Standardabweichung angegeben.

Tabelle 6: BDNF-Mittelwerte bei jeweiliger Angststörung, BDNF > 500 pg/ml

	N	BDNF Mittelwert, pg/ml	SD
F40.0 Agoraphobie	7	3749,13	1548,39
F40.00 Agoraphobie ohne Panikstörung	4	4086,97	2014,19
F40.01 Agoraphobie mit Panikstörung	1	2570,73	-
Panikstörung mit und ohne Agoraphobie	1	2570,73	-
F40.1 soziale Phobie	1	3137,61	-
F40.2 spezifische Phobie	16	3446,57	1079,46
F41.0 Panikstörung	0		
F41.1 generalisierte Angststörung	0		
F40.9 phobische Störung, nicht näher bezeichnet	1	2103,57	-
Gesamt Angstpatienten	22		

3.5 BDNF, Angstdiagnosen und Störvariablen

Um den Zusammenhang zwischen BDNF-Serumlevel und den Angsterkrankungen präziser darstellen zu können, wurden im nächsten Schritt mithilfe von Korrelationsanalysen und dem T-Test für unabhängige Stichproben Variablen ermittelt, die pathogenetisch Risiko- oder Begleitfaktoren für eine KHK- oder Angsterkrankung darstellen bzw. den Verlauf einer bereits bestehenden Erkrankung negativ beeinflussen und somit die BDNF-Serumwerte beeinflussen könnten; das Endergebnis wurde anschließend mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) berechnet und dargestellt.

Betrachtet wurden folgende Variablen: *Geschlecht*, *Raucherstatus* (beim Einschluss in die Studie), *BMI*, *akutes Koronarsyndrom* (vor Studieneinschluss), *Antidepressivaeinnahme* (zum Zeitpunkt des Einschlusses), *Alter*, *linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF,%)*, *Charlson Comorbidity Index Version 3 (CCI)* exklusive kardiale Ereignisse, welche mit eigenen Variablen erfasst worden waren, sowie *Thrombozyten (/nl)*. Es wurde lediglich der Zusammenhang zwischen *Alter*, *LVEF*, *Thrombozyten* und *CCI*, jeweils korreliert mit BDNF (>500 pg/ml) als signifikant gewertet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelationen zwischen möglichen Störvariablen und BDNF (>500 pg/ml)

	p-Wert	Korrelation nach Pearson
Thrombozyten	.000	.242
Geschlecht	.382	
BMI	.830	-.014
Raucher	.171	.092
LVEF	.009	.175
CCI	.049	-.131
ACS	.054	.129
Antidepressiva-einnahme	.963	-.003
Alter	.012	-.168

Anhand dieser Ergebnisse erfolgte eine weitere ANOVA, die eine Interaktion zwischen BDNF-Serumwerten und dem Vorliegen oder Abwesenheit einer oder mehrerer Angstdiagnosen unter Ausschluss der Störvariablen, darstellte (Tabelle 8).

*Tabelle 8: BDNF (>500 pg/ml) und Angst mit und ohne Ausschluss der Störvariablen
Abhängige Variable: BDNF Werte (> 500 pg/ml)*

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	19043221,511 ^a	5	3808644,302	3,270	,008
Konstanter Term	9561884,555	1	9561884,555	8,211	,005
CCI Score	4609309,577	1	4609309,577	3,958	,049
LVEF	1894798,254	1	1894798,254	1,627	,204
Thrombozyten	9054983,267	1	9054983,267	7,775	,006
Alter	80496,506	1	80496,506	,069	,793
Angstdiagnose ja/nein	661373,673	1	661373,673	,568	,452
Fehler	171189781,560	147	1164556,337		
Gesamt	1681311605,417	153			
Korrigierte Gesamtvariation	190233003,071	152			

Nachfolgend ist die Tabelle 8 vereinfacht dargestellt:

Quelle	Signifikanz (p-Wert)
Korrigiertes Modell	.008
CCI Score	.049
LVEF	.204
Thrombozyten	.006
Alter	.793
Angstdiagnose ja/nein	.452

Anhand der Tabelle lässt sich festhalten, dass unter Berücksichtigung der Variablen, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem BDNF-Level darstellen, letzteres sich zwischen den Patientengruppen mit und ohne Angstdiagnosen unterscheidet (korrigiertes Modell $p=.009$). Von allen ermittelten Kovariablen stehen nur CCI ($p=.049$) und der Thrombozytenwert ($p=.006$) in einem signifikanten Zusammenhang mit BDNF. Betrachtet man diese Konstellation unter Ausschluss aller ermittelten Störvariablen, zeigt sich der Zusammenhang als nicht mehr signifikant ($p=.452$).

3.6 Angst und Alter

Mehrere der durchgeführten Analysen haben eine signifikante Kausalbeziehung von dem BDNF-Serumlevel und dem Alter der Patienten gezeigt. Aufgrund dessen erschien es sinnvoll, die Altersverteilung bei den Patienten mit und ohne Angstdiagnosen, durchzuführen. Mittels ANOVA wurden die Mittelwerte für das Alter der Patientengruppen ermittelt. Man konnte feststellen, dass die Patienten mit einer oder mehreren Angstdiagnosen (n=22) im Schnitt 5 Jahre jünger waren (MW=57,41 Jahre, SD=10,63 Jahre) als die ohne Angst (n=131, MW=63,98 Jahre, SD=10,11 Jahre). Unter Berücksichtigung des BDNF-Referenzwertes >500 pg/ml zeigte sich der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der Angstdiagnosen und dem Alter der Patienten als signifikant (p=.009) (Tabelle 9).

*Tabelle 9: BDNF (>500 pg/ml) und Alter bei Patienten mit und ohne Angstdiagnose(n)
Abhängige Variable: Alter*

Angstdiagnose (0=nein, 1=ja)	Mittelwert	SD	N
,00	64,98	10,11	131
1,00	57,41	10,63	22
Gesamt	63,04	10,41	153

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	928,382 ^a	2	464,191	4,477	,013
Konstanter Term	57125,422	1	57125,422	550,929	,000
BDNF_500	113,905	1	113,905	1,099	,296
Angst_ja_nein	729,883	1	729,883	7,039	,009
Fehler	15553,383	150	103,689		
Gesamt	624495,000	153			
Korrigierte Gesamtvariation	16481,765	152			
a. R-Quadrat = ,056 (korrigiertes R-Quadrat = ,044)					

3.7 BDNF bei Patienten mit und ohne Angstsektion

Wie bereits im Kapitel 3.1 erwähnt, enthielt die Stichprobe von n=225 rekrutierten Patienten auch diejenigen, die hinsichtlich des CIDI-Interviews nicht oder nicht vollständig befragt worden sind. Bei diesen Patienten (n=72) erfolgte dennoch die Blutentnahme und somit lagen ihre BDNF-Werte

vor, die man im folgenden Schritt hinsichtlich der möglichen Gruppenunterschiede mit den gescreenten Patienten verglichen hat, um eine Aussage bezüglich der eventuellen Gründe für den nicht durchgeführten Teil des Interviews, die Angstsektion, zu treffen.

Zuerst war die Frage zu beantworten, ob die BDNF-Werte bei Patienten mit der durchgeführten Angstsektion sich signifikant von denjenigen unterschieden, von denen keine Ergebnisse der Angstsektion vorlagen. Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben zeigte dabei, dass die erste Gruppe („keine Angstsektion“) die BDNF-Mittelwerte von 2867,18 pg/ml (SD 1119,64 pg/ml) und die zweite („Angstsektion durchgeführt“) die von 3121,80 pg/ml (SD 1118,72 pg/ml) aufwies, wobei nur die relevanten Werte >500 pg/ml analysiert worden sind. Dieser Unterschied zeigte sich als nicht signifikant ($p=.113$).

Des Weiteren wurden beide Gruppen hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung, LVEF, Charlson Comorbidity Index' und des akuten koronaren Syndroms in der Vergangenheit verglichen. Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurde deutlich, dass die Geschlechtsverteilung innerhalb beider Gruppen sehr ähnlich ausfiel (Frauen-Männer etwa 1:4) und somit keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p=.598$) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion

			Angstsektion		Gesamt
			keine Angstsektion	Angstsektion durchgeführt	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	13	33	46
		% innerhalb von Angstsektion	18,1%	21,6%	20,4%
	männlich	Anzahl	59	120	179
		% innerhalb von Angstsektion	81,9%	78,4%	79,6%
Gesamt		Anzahl	72	153	225
		% innerhalb von Angstsektion	100,0%	100,0%	100,0%

Auch die Verteilung eines akuten koronaren Ereignisses unterschied sich innerhalb beider Gruppen nicht signifikant ($p=.773$). Die Anzahl der Patienten mit akutem Koronarsyndrom lag im Schnitt bei beiden Gruppen bei 42,2%, durchschnittlich 57,8% wiesen kein akutes Koronarsyndrom in der Vergangenheit auf (Tabelle 11).

Tabelle 11: Akutes Koronarsyndrom innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion

		Angstsektion		Gesamt	
		keine Angstsektion	Angstsektion durchgeführt		
AKS	,00	Anzahl	43	87	130
		% innerhalb von Angstsektion	59,7%	56,9%	57,8%
	1,00	Anzahl	29	66	95
		% innerhalb von Angstsektion	40,3%	43,1%	42,2%
Gesamt		Anzahl	72	153	225
		% innerhalb von Angstsektion	100,0%	100,0%	100,0%

Anders zeigte sich die Altersverteilung innerhalb der Gruppen: mittels des T-Tests für die unabhängigen Stichproben konnte dargestellt werden, dass das mittlere Alter innerhalb der getesteten Gruppe 63,04 Jahre (SD 10,41 Jahre) betrug (Tabelle 9), was im Schnitt knapp 4 Jahre jüngere Patienten bedeutete als in der Gruppe ohne durchgeführte Angstsektion (mittleres Alter 66,96 Jahre, SD 11,60 Jahre). Dieser Unterschied war signifikant ($p=,012$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion

	Angstsektion	N	MW	SD	Standardfehler des Mittelwertes
Alter	keine Angstsektion	72	66,9583	11,59825	1,36687
	Angstsektion durchgeführt	153	63,0392	10,41310	,84185

Eine ähnliche Tendenz beobachtete man bei der Berechnung des Zusammenhangs zwischen der LVEF und der Teilnahme am Interview. Der mittlere LVEF-Wert bei den Patienten ohne Angstsektion lag bei 43,54% (SD=16,48%), bei den Patienten mit Angstdiagnosen bei 50,05% (SD 12,32%). Auch dieser Zusammenhang war signifikant ($p=,001$).

Tabelle 13: LVEF-Werte innerhalb der Gruppen mit und ohne Angstsektion

	Angstsektion	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
LVEF	keine Angstsektion	72	43,5409	16,47507	1,94161
	Angstsektion durchgeführt	153	50,0453	12,31815	,99586

Der Charlson Comorbidity Index (ohne kardiale Diagnosen) unterschied sich innerhalb beider Gruppen nicht signifikant. Der CCI-Mittelwert bei den Patienten mit der durchgeführten Angstsektion lag bei 0.80 (SD=1,11), bei der nicht-interviewten Gruppe bei 1,10 (SD=1,42). Dies entsprach einem p-Wert von $p=.086$.

4. Diskussion

Im Hinblick auf die überdurchschnittlich häufige Komorbidität von KHK und psychischen Erkrankungen wie Angststörungen und/oder Depression erweist sich heutzutage die psychosomatische Diagnostik und Therapie als unentbehrlich. Psychosoziale Faktoren und Begleitsymptome von Herzerkrankungen sind anerkannt, werden in Disease-Management-Programmen berücksichtigt und leitliniengerecht behandelt. Diese Vorgehensweise aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes benötigt somit eine erhöhte Inanspruchnahme der medizinischen Leistungen sowie eine umfassendere Therapie und Betreuung.

Das Ziel der zwischen 07/2012 und 07/2014 durchgeführten prospektiven Kohortenstudie CDCare war, das Ausmaß des Versorgungsbedarfs bei den KHK-Patienten mit komorbider Depression sowie die damit verbundenen Kosten einzuschätzen; darüber hinaus stellte sich die Frage der Notwendigkeit eines routinemäßigen Depressionsscreenings, das zu einer optimierten qualifizierten Anschlussversorgung, Verbesserung des therapeutischen Angebots und der Lebensqualität der Patienten beitragen könnte. Die innerhalb dieses Zeitraums durchgeführte Biomarker-Substudie trug zu der Beantwortung der Fragestellung bei, indem sie beabsichtigte, anhand der BDNF-Serumwerte eine Aussage bezüglich der neurobiologischen Mechanismen, die der Pathogenese und Aufrechterhaltung der Depression bei Patienten mit KHK zugrunde liegen, zu treffen. Darüber hinaus untersuchte sie die BDNF-Serumkonzentrationen bei den KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen; die daraus entstandenen Fragestellungen sollten in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

4.1 Zusammenhang zwischen den BDNF-Serumkonzentrationen und Angstdiagnosen

Wie bereits im Kapitel 1.2.5.2.1 beschrieben, wird der Neutrophinenfamilie eine bedeutende Rolle bei den essentiellen neurobiologischen Prozessen, wie Neurogenese, Differenzierung und

Apoptose zugeschrieben, aber auch deren Beteiligung an der neuronalen Plastizität sowie den kognitiven und emotionalen Verarbeitungsprozessen ist lange bekannt (Reichard 2006). Wie die Beobachtungen von Brunoni et al. 2008 und Klein et al. 2011 darstellen, scheint BDNF als Vertreter der Neutrophinenfamilie die wichtigste Rolle bei der Pathogenese der Depression zu spielen: es wurde nachgewiesen, dass BDNF bei depressiven Individuen sowohl im Hippocampus als auch im Serum, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, signifikant erniedrigt ist (Brunoni et al. 2008; Bocchio-Chiavetto et al. 2010; Klein et al. 2011). Weitere Studien belegen, dass eine kontinuierliche antidepressive Therapie zur *Up-Regulation* von BDNF beiträgt (Duman 2005), was zu einem Anstieg der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Besserung der depressiven Symptome führt (Gervasoni et al. 2005; Tsai et al. 2008).

Da es ebenfalls bekannt ist, dass die pathologischen Veränderungen der Neutrophinkonzentration oder der -rezeptoren zur gestörten neuronalen Plastizität und somit zu kognitiven und emotionalen Defiziten führen würde bzw. einer Mehrzahl psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen zugrunde liegen würde, stellte sich an dieser Stelle die Frage, ob sich die BDNF-Serumwerte bei den Patienten mit vorliegenden Angsterkrankungen von denen der Kontrollpersonen (KHK-Patienten ohne Angststörungen) unterscheiden. Darüber hinaus war es relevant, in Erfahrung zu bringen, ob sich anhand der BDNF-Serumwerte eine Aussage zum Schweregrad der bestehenden Angsterkrankung formulieren lässt. Diese Erkenntnis sollte einen wichtigen Beitrag zu den Zielen der CDCare Versorgungsstudie im Sinne von Präventionsoptimierung, Verbesserung des therapeutischen Angebots und qualifizierter Anschlussversorgung der KHK-Patienten mit komorbiden Angsterkrankungen, leisten.

Anschließend, ausgehend von der Tatsache, dass BDNF bei weiblichen Angstpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sowohl unverändert als auch erniedrigt sein kann und bei männlichen konstant unverändert zu bleiben scheint (Domschke et al. 2007), wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, eine Aussage zu der Geschlechtsspezifität vom BDNF zu treffen (s. Kapitel 4.3).

Von den insgesamt 1265 für die CDCare-Hauptstudie eingeschlossenen KHK-Patienten konnten 322 für die Biomarker-Substudie rekrutiert werden, wobei nach dem Ausschluss der weiteren 97 Teilnehmer sowie der 72 Probanden, bei denen kein CIDI-Interview bzw. Angstsektion durchgeführt werden konnte, letztlich 153 die Gesamtstichprobe ausmachten. Die Auswertung der Studiendaten ergab, dass die BDNF-Mittelwerte bei den Angstpatienten sich nicht signifikant von den Mittelwerten der Kontrollgruppe unterschieden, wobei es unerheblich war, ob es sich bei den Angstdiagnosen um eine oder mehrere Erkrankungen handelte. Diese Ergebnisse stellen sich

entgegengesetzt zu den Ergebnissen von Gorgulu et al. (2009), Lee et al. (2007), Matrisciano et al. (2009) u.a. dar, die den Zusammenhang zwischen dem BDNF-Serumlevel und Depression untersuchten und aufzeigten, dass der BDNF-Spiegel im Blut und im Hippocampus (post-mortem gemessen) beim Vorliegen einer Depression signifikant absinkt; zudem wurde eine negative Korrelation zwischen Depressionsstärke und Serum-BDNF-Spiegel mehrfach beschrieben (Stuke et al. 2012). Der Zusammenhang von BDNF-Serumlevel und den entsprechenden Angstdiagnosen sowie der Schwere der jeweiligen Angsterkrankung wurde bisher nicht ausreichend untersucht; hier begrenzen sich die Aussagen im Wesentlichen auf die Modifizierbarkeit des BDNF-Levels durch eine KVT bei Panikstörungen (Kobayashi et al. 2005), wobei die Autoren keine signifikante Korrelation zwischen den BDNF-Mittelwerten der Patienten nach einer abgeschlossenen KVT und denen der gesunden Kontrollgruppe feststellen konnten.

Ferner fanden sich anhand der weiteren Datenauswertung keine Hinweise auf den Einfluss der jeweiligen Angsterkrankung auf den BDNF-Spiegel; lediglich zeigten sich die Werte bei den Patienten mit der Diagnose F40.00 (Agoraphobie ohne Panikstörung) leicht erhöht, was aber (nicht zuletzt wegen der geringen Stichprobengröße, N=4) nicht als signifikant gewertet werden konnte. Ähnliche Zusammenhänge wurden bereits von Ball et al. (2013) beschrieben: die Autoren untersuchten initiale BDNF-Werte bei Patienten mit GAD. Dabei fanden sich keine Korrelation zwischen der Schwere der Angst und der Höhe des BDNF-Serumspiegels, welcher jedoch nach einer 15-wöchigen medikamentösen Behandlung mit Duloxetin im Vergleich zu Placebo signifikant angestiegen war (Ball et al. 2013).

4.2 BDNF: die relevanten Einflussgrößen

Ausgehend davon, dass die Prävalenz der klassischen KHK-Erkrankung und -symptome sowie der Risikofaktoren für deren Entstehung, wie Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, LVEF, ACS in der Vorgeschichte und Charlson Comorbidity Index (CCI) als Komorbiditätsindex in beiden Vergleichsgruppen gleich verteilt war, stellte sich die Frage, ob es unter diesen Faktoren diejenigen gibt, die einzeln oder zusammen genommen den BDNF-Serumlevel modulieren könnten. Ferner war es von Bedeutung, anhand der Studiendaten herauszufinden, ob es noch andere wichtige Aspekte bzw. Einflussgrößen in beiden Studienpopulationen gibt, die ebenfalls in einer kausalen Verbindung mit BDNF stehen würden.

Hier zeigten sich bei der Auswertung der Studiendaten mehrere Faktoren, die den BDNF-Serumspiegel signifikant beeinflussten: so korrelierte der erniedrigte laborchemische Thrombozytenwert mit einem eher niedrigeren BDNF-Serumspiegel. Dies erscheint vor dem

Hintergrund der Untersuchungsergebnisse von Naegelin et al. (2018) nachvollziehbar, denn die Autoren beschrieben die Korrelation der BDNF-Serumwerte mit dem jeweiligen Thrombozyten- und Hämatokritwert, dem Geschlecht und Alter der Probanden. Dabei fällt auf, dass BDNF-Mittelwerte positiv mit dem Thrombozytenwert korrelieren, was mit der Funktion der Thrombozyten, BDNF und synthetisieren und zu speichern, im Einklang steht (s. Kapitel 1.3.3) (Naegelin et al. 2018).

Ähnlich verhielt sich der Zusammenhang von dem prozentualen Wert der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem BDNF-Serumwert. Thompson et al. erwähnten bereits in ihrer Studie (2005), dass die Patienten mit einer geringeren LVEF erniedrigte Serumspiegel von neuronalen Hormonen wie brain natriuretic peptide (BNP) und endothelin-1 (ET-1) ausweisen. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass BDNF auch in den Kardiomyozyten synthetisiert wird und über die TrkB.T1-Signalkaskade in der Lage ist, die Herzmuskelkontraktion zu beeinflussen, erscheint auch die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Korrelation zwischen LVEF und BDNF-Serumlevel nachvollziehbar. (Thompson et al. 2005, Fulgenzi et al. 2015)

Mit *Alter* und *CCI* korrelierte BDNF jedoch negativ. Dies untermauerte die Ergebnisse von Lommatzsch et al. (2005) und Ziegenhorn et al. (2007), die ähnliche Zusammenhänge zwischen BDNF-Werten und dem Alter der Probanden beschrieben, stand aber konträr zu der Aussage von Naegelin et al. (2018), die in ihren Untersuchungen eine positive Korrelation von BDNF und Alter beobachtet hatten. Ferner unterstützte das Ergebnis die Tatsache, dass es im Rahmen der altersbedingten Neuronendegeneration ebenfalls zum Untergang der BDNF-synthetisierenden Zellen sowie der BDNF-Rezeptoren (Trk-B) in spezifischen Gehirnregionen und peripheren Ganglien kommt, was in Folge erniedrigte BDNF-Spiegel im Serum bewirkt. (Lommatzsch et al. 2005)

Charlson Comorbidity Index gab eine relative Auskunft über die Schwere bzw. Anzahl der somatischen Komorbiditäten nebst kardialen Ereignissen. Die Auswertung der Studiendaten zeigte signifikant erniedrigte BDNF-Werte bei den Patienten mit einem höheren CCI bzw. mehreren Komorbiditäten.

Die Befunde deuten darauf hin, dass Serum-BDNF nicht als ein prädiktiver Faktor für eine frühzeitige Erkennung der Angsterkrankungen oder erhöhte Inzidenz kardialer Erkrankungen bei den Patienten mit bestehender KHK fungieren kann. Auch die Möglichkeit, unter Berücksichtigung des BDNF als Biomarker präventive Maßnahmen zu konzipieren, scheint anhand der Auswertungsergebnisse nicht gegeben zu sein.

4.3 BDNF und die Geschlechtsspezifität

Einen Hinweis auf den Zusammenhang des weiblichen Geschlechts und des BDNF-Serumlevels gab es bei der Auswertung der BDNF-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Geschlecht und dem Vorliegen einer bzw. mehrerer Angsterkrankungen (s. Tabelle 5, Abbildung 1). Es zeigte sich dabei eine signifikante Interaktion ($p=.047$) zwischen dem Geschlecht und der Diagnose einer Angststörung, so dass es ersichtlich war, dass die BDNF-Mittelwerte bei weiblichen Patienten höher waren (BDNF-Mittelwert 4769,14 pg/ml) als solche bei männlichen Patienten (BDNF-Mittelwert 3165,36 pg/ml) mit jeweils einer Angstdiagnose. Da die weibliche Gruppe mit einer Angststörung jedoch eine sehr geringe Probandenzahl aufwies ($n=2$ vs. $n=16$ in der männlichen Gruppe), kann das Ergebnis nicht als aussagekräftig gewertet werden. Lommatzsch et al. (2005) sowie mehrere andere Arbeiten beschrieben ähnliche Tendenzen, indem sie bei den weiblichen (gesunden) Probanden höhere BDNF-Serumwerte beobachteten als bei männlichen. Jedoch hatte die Frauengruppe ein deutlich niedrigeres mittleres Körpergewicht als die Männergruppe; nach entsprechender Angleichung der Gruppen war der BDNF-Unterschied nicht mehr signifikant. Auch die Tatsache, dass die Frauen niedrigere Thrombozyten-BDNF-Werte aufwiesen, als Männer, lieferte keine Erklärung dafür, dass die BDNF-Serumwerte zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied darstellten. (Lommatzsch et al.2005, Naegelin et al. 2018, Ziegenhorn et al.2007)

4.4 Limitationen der Studie

Aus 1265 eingeschlossenen Teilnehmern der CDCare-Studie konnten $n=322$ für die Biomarker-Studie rekrutiert werden. Im nächsten Schritt mussten allerdings $n=97$ ausgeschlossen werden, $n=8$ aufgrund kognitiver Beeinträchtigungen und $n=4$ aufgrund der nicht vorliegenden KHK-Diagnose,-beides waren jedoch obligate Voraussetzungen für den Einschluss in die CDCare-Studie,-was die Stichprobe deutlich reduzierte. Somit belief sich die Teilnehmerzahl der vorliegenden Studie auf 225 Probanden, bei $n=72$ von denen konnte kein CIDI-Interview bzw. keine Angstsektion durchgeführt werden. Dieser Umstand ließ sich mit dem Alter der Patienten (Teilnehmer, die die Durchführung des CIDI-Interviews abgelehnt haben, waren im Schnitt 4 Jahre älter) sowie mit dem gegenwärtigen Zustand ihrer kardialen Gesundheit, definiert durch den LVEF-Wert (Teilnehmer, die den CIDI-Interview durchgeführt haben, hatten eine LVEF von 50,05% vs. 43,54% bei den Probanden ohne durchgeführte Angstsektion), erklären. Die in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Analysen beziehen sich größtenteils auf die Stichprobe von $n=153$, also auf die Teilnehmer, die die Einschlusskriterien vollständig erfüllten und mithilfe vom

CIDI-Interview einschließlich Angstsektion befragt werden konnten. Es konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen dem BDNF-Serumlevel und dem Vorliegen einer, mehreren Angsterkrankungen oder der Abwesenheit solcher, dargestellt werden. Auch im Hinblick auf die jeweilige ICD-Angstdiagnose fanden sich keine aussagekräftigen Zusammenhänge mit BDNF. Möglicherweise ließen sich jedoch in Bezug auf BDNF als Biomarker mehrere signifikante Ergebnisse aufzeigen, wenn eine größere Stichprobe hätte verwendet werden können.

Ein weiterer Limitationspunkt findet sich in der Geschlechtsverteilung innerhalb der untersuchten Stichprobe (n=153): diese verhielt sich annähernd 4:1 für das männliche Geschlecht und war somit als nicht-normalverteilt anzusehen. Auch wenn es innerhalb der weiblichen Patientengruppe mit einer Angstdiagnose im Vergleich zu der männlichen Gruppe signifikant höhere BDNF-Werte beobachtet wurden, konnten diese anhand der geringen Stichprobengröße nicht als repräsentativ gewertet werden.

Anschließend ist es von Bedeutung, die Probandengruppe (n=72), die das CIDI-Interview ablehnte, als einen relevanten Limitationspunkt zu erwähnen. In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass diese Probanden im Durchschnitt älter und kardial belasteter waren als die Gruppe, bei der das Interview durchgeführt werden konnte. Obwohl die BDNF-Mittelwerte bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufwiesen und auch der Charlson Comorbidity Index sich ähnlich verhielt, ließen sich hier möglicherweise aussagekräftigere Ergebnisse bezüglich der Verteilung der Angstdiagnosen darstellen, wenn diese anhand des CIDI-Interviews hätten verifiziert werden können.

4.5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass BDNF als Biomarker nicht als ein aussagekräftiger Screening- oder Monitoringparameter bzw. ein möglicher prädiktiver und präventiver Faktor für den Verlauf und Therapie von KHK-Patienten mit und ohne Angststörungen geeignet ist und somit nicht als ein fester diagnostischer Bestandteil fungieren kann. Anhand der BDNF-Serumwerte lässt sich ebenfalls nicht die Schwere einer oder mehreren vorliegenden Angsterkrankungen oder ein eindeutiger Zusammenhang mit der jeweiligen Angsterkrankung feststellen; ebenso erscheint es nicht möglich, eine prognostische Aussage bezüglich der Inzidenz der Angst zu treffen. Im Hinblick jedoch auf die Stichprobengröße wäre es abzuwarten, ob sich in den künftigen größer angelegten Studien eindeutigere Ergebnisse und Zusammenhänge herauskristallisieren.

Vor dem Hintergrund der beobachteten geschlechtsspezifischen Tendenz des BDNF müssen ebenfalls weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Dies wäre von großer Bedeutung, um eine Aussage zu einem der möglichen neurobiologischen Mechanismen, der der Pathogenese und/oder Aufrechterhaltung der Angst bei Patienten mit KHK zugrunde liegen könnte, zu treffen.

5. Literaturverzeichnis

- Albus C. (2011) Psychosoziale Aspekte in Entstehung und Verlauf der koronaren Herzkrankheit. In: PiD- Psychotherapie im Dialog. Stuttgart: Thieme,12(1): 13-18.
- Albus C, Herrmann- Lingen C (2011) Koronare Herzkrankheit: Biopsychosoziale Aspekte zur Ätiologie und Pathogenese einer Volkskrankheit. In: Adler RA, Herzog W, Joraschky P, Köhle K, Langewitz W, Söllner W, Wesiack W, Hrsg. Psychosomatische Medizin. 7. Aufl. München: Elsevier, 875-887.
- Alosaimi FD, Baker B (2012) Clinical review of treatment options for major depressive disorder in patients with coronary heart disease. Saudi Med J 33(11):1159-1168.
- Alpers GW (2012) Verhaltenstherapeutische und kognitive Psychotherapie von Angststörungen. In: Rupprecht R, Kellner M, Hrsg. Angststörungen: Klinik, Forschung, Therapie. Stuttgart: Kohlhammer, 233-57.
- Arnold PD, Zai G, Richter MA (2004) Genetics of anxiety disorders. Curr Psychiatry 6(4):243-54.
- Arntz A, van den Hout M (1996) Psychological treatments of panic disorder without agoraphobia: cognitive therapy versus applied relaxation. Behav Res Ther. 34(2):113-21.
- Arntz A (2002) Cognitive therapy versus interoceptive exposure as treatment of panic disorder without agoraphobia. Behav Res Ther. 40(3):325-41.
- Arntz A (2003) Cognitive therapy versus applied relaxation as treatment of generalized anxiety disorder. Behav Res Ther. 41(6):633-46.
- Ashton H (1994) Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs. 48(1):25-40.
- Ball S, Marangell LB, Lipsius S, Russell JM (2013) Brain-derived neurotrophic factor in generalized anxiety disorder: results from a duloxetine clinical trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 43:217-21.
- Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, George A, Meyer T, Pralle L, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, Rütger E (2000) The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P&A) in a controlled clinical trial. Pharmacopsychiatry 33(5):174-81.
- Bandelow B, Bassler M (2003a) Angst- und Panikerkrankungen: Ätiologie-Diagnostik-Therapie. 2. Aufl. Bremen: Uni-Med-Verlag.
- Bandelow B (2003b) Panikstörung und Agoraphobie-Medikamentöse und psychotherapeutische Verfahren und Kombinationstherapie im Vergleich. In: Bandelow B, Bassler M, Hrsg. Angst- und Panikerkrankungen. Bremen: Uni-Med-Verlag, 77-88.
- Bandelow B, Wedekind D (2003c) Angst-Neurobiologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, Hrsg. Neurobiologie psychischer Störungen. Heidelberg: Springer, 483-522.
- Bandelow B (2003d) Epidemiology of Depression and Anxiety. In: Kasper S, den Boer JA, Sitsen AJM, Hrsg. Handbook on Depression and Anxiety. New York: M. Dekker, 49-68.

- Bandelow B, Linden M (2012) Angsterkrankungen-Panikstörung, soziale und generalisierte Angststörung (ICD-10 F4). In: Voderholzer U, Hohagen F, Hrsg. Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2012. 8. Aufl. London: Elsevier Health Sciences Germany, 227-41.
- Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, Benecke C, Deckert J, Eckhardt-Henn A, Ehrig C, Engel E, Falkai P, Geiser F, Gerlach AL, Harfst T, Hau S, Joraschky P, Kellner M, Köllner V, Kopp I, Langs G, Lichte T, Liebeck H, Matzat J, Reitt M, Rüddel HP, Rudolf S, Schick G, Schweiger U, Simon R, Springer A, Staats H, Ströhle A, Ströhm W, Waldherr B, Watzke B, Wedekind D, Zottl C, Zwanzger P, Beutel ME (2014) S3- Leitlinie Behandlung von Angststörungen [Internet]. 04/2014 [zitiert am 23.03.2017]. URL: https://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/S3-LL_Lang_Angstst%C3%B6rungen_2014.pdf
- Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D (2015) Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 30(4):183-92.
- Baquet ZC, Bickford PC, Jones KR (2005) Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. *J Neurosci.* 25(26):6251-9.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1(5):549-53.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW (2000) Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 283(19):2529-36.
- Batty GD, Shipley M, Smith GD, Kivimaki M (2015) Long term risk factors for coronary heart disease and stroke: influence of duration of follow-up over four decades of mortality surveillance. *Eur J Prev Cardiol.* 22(9):1139-45.
- Beesdo K, Knappe S, Pine DS (2009) Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: Developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am.* 32(3):483-524.
- Beesdo-Baum K, Höfler M, Gloster AT, Klotsche J, Lieb R, Beaducel A, Bühner M, Kessler RC, Wittchen HU (2009) The structure of common mental disorders: A replication study in a community sample of adolescents and young adults. *Int J Methods Psychiatr Res.* 18(4):204-20.
- Beesdo-Baum K, Knappe S (2012) Epidemiologie: Häufigkeit, Verlauf, Komorbidität. In: Rupperecht R, Kellner M, Hrsg. Angststörungen: Klinik, Forschung, Therapie. Stuttgart: Kohlhammer, 64-84.
- Bekker MHJ, van Mens-Verhulst J (2007) Anxiety disorders: Sex differences in prevalence, degree, and background, but gender- neutral treatment. *Gender Med.* 4 Suppl B:178-193.
- Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H, Turk CL, Vermes D, Erwin BA, Schmidt AB, Juster HR, Campeas R, Liebowitz MR (2010) A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67(3):286-95.
- Blomhoff S, Haug TT, Hellström K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE (2001) Randomized controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 179(1):23-30.

- Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, Giovannini C, Rilloso L, Ventriglia M, Riva MA, Gennarelli M (2010). Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 11(6):763-73.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ (2012) Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 307(12):1302-9
- Bowlby J (1995) Bindung: Historische Wurzeln, theoretische Konzepte und klinische Relevanz. In: Spangler G, Zimmermann P, Hrsg. Die Bindungstheorie. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Bowlby, J (1973) Mütterliche Zuwendung und geistige Gesundheit/ John Bowlby. Maternal care and mental health <dt>. München: Kindler.
- Bowlby, J (1975) Bindung: Eine Analyse der Mutter-Kind-Beziehung/ John Bowlby. Attachment <dt>. Geist und Psyche. München: Kindler.
- Bowlby, J (1976) Trennung: Psychische Schäden als Folge der Trennung von Mutter und Kind/ John Bowlby. Separation: Anxiety and anger <dt>. Geist und Psyche. München: Kindler.
- Bowlby, J (2006) Verlust: Trauer und Depression/ John Bowlby. Loss <dt>. München: Reinhardt.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB (1997) Biological basis of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 3:16-26.
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 11(8):1169-80.
- Buller B, Maier W, Benkert O (1988) Das Paniksyndrom: Symptome, Verlauf, Prädiktoren. In: Hippus H, Ackenheil M, Engel RR, Hrsg. Angst- Leitsymptom psychiatrischer Erkrankungen. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer.
- Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern (2016) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: Langfassung [Internet]. 4. Auflage. 02/2016 [zitiert am 20.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0041_S3_KHK_2016-02.pdf
- Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pop VJM, Neverauskas J, Bunevicius R (2013) Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health and Quality of Life Outcomes*.11:37.
- Celano CM, Suarez L, Mastromauro C, Januzzi JL, Huffmann JC. Feasibility und utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease (2013) *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 6(4):498-504.
- Chan A, Lühder F (2015) Experimentelle Grundlagen neuroimmunologischer Erkrankungen. In: Wiendl H, Kieseier BC, Meuth SG, Hrsg. Fragen und Antworten zur Neuroimmunologie. Bern: Hogrefe Verlag: 7-26.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 40(5):373-83.

- Charney D, Bremner D (1999) The neurobiology of anxiety disorders. In: Charney D, Hrsg. Neurobiology of mental illness. Oxford: Oxford University Press, 494-517.
- Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS (2004) Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF)(Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci.* 24(18):4401-11.
- Chida Y, Steptoe A (2009). The association of anger and hostility with future coronary heart disease: A meta-analytic review of prospective evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 53(11):936–946.
- Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD (2007) Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev.* 27(3):266-86.
- Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M (1994) A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry.* 164(6):759-69.
- Clark DM, Ehlers A, McManus F, Hackmann A, Fennell M, Campbell H, Flower T, Davenport C, Louis B (2003) Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo- controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 71(6):1058-67.
- Clark DM, Ehlers A, Hackmann A, McManus F, Fennell M, Grey N, Waddington L, Wild J (2006) Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 74(3):568-78.
- Coplan JD, Lydiard RB (1998) Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry.* 44(12):1264-76.
- Coppola V, Barrick CA, Southon EA, Celeste A, Wang K, Chen B, Haddad el-B, Yin J, Nussenzweig A, Subramaniam A, Tessarollo L (2004) Ablation of TrkA function in the immune system causes B cell abnormalities. *Development.* 131(20):5185-95.
- Craske MG (2003) *Origins of phobias and anxiety disorders: Why more women than men?* Amsterdam: Elsevier, 177ff.
- Craske MG, Lang AJ, Aikins D, Mystkowski JL (2005) Cognitive behavioral therapy for nocturnal panic. *Behavior Therapy* 36:43-54.
- Crown S, Crisp AH (1956) A short clinical diagnostic self-rating scale for psychoneurotic patients: the Middlesex Hospital questionnaire. *Br J Psychiatry.* 112:917-23.
- Cyrulnik B (1998) Ethnology of anxiety in phylogeny and ontogeny. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 393: 44-49.
- Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A, Lowengrub K, Grunhaus L (2004) Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 16(1):41-6.
- Davey F, Davies AM (1998) TrkB signaling inhibits p75-mediated apoptosis induced by nerve growth factor in embryonic proprioceptive neurons. *Curr Biol.* 8(16):915-8.

- De Koning PP, Figeo M, Endert E, Storosum JG, Fliers E, Denys D (2013) Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder is associated with cortisol changes. *Psychoneuroendocrinology*. 38(8):1455-59.
- Dekker MJ, Koper JW, van Aken MO, Pols HA, Hofman A, de Jong FH, Kirschbaum C, Wittman JC, Lamberts SW, Tiemeier H (2008) Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(10):3741-7.
- Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL (1996) Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 347(8999):417-21.
- Denollet J, Pedersen SS (2008) Prognostic value of Type D personality compared with depressive symptoms. *Arch Intern Med*. 168(4):431-2.
- Denollet J, Conraads VM (2011). Type D personality and vulnerability to adverse outcomes in heart disease. *Cleve Clin J Med*. 78(1):13-9.
- DESTATIS Statistisches Bundesamt (2015) Todesursachen in Deutschland [Internet]. Fachserie 12 Reihe 4. 01/2017 [zitiert am 20.03.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen_2120400157004.pdf;jsessionid=799CC785A6797E1B453D602E289685E2.cae3?_blob=publicationFile
- Dilling H (Hrsg.), Mombour W, Schmidt MH (2008). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6., Aufl. Bern: Verlag Hans Huber
- Dlugos A, Zwanzger P (2012) Diagnostische Einteilung von Angststörungen. In: Rupprecht R, Kellner M, Hrsg. Angststörungen: Klinik, Forschung, Therapie. Stuttgart: Kohlhammer, 29-59.
- Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Deckert J (2006) Association of the functional- 1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 9(3):349-55.
- Domschke K, Deckert J. (2007) Genetik der Angsterkrankungen. Stand der klinischen und molekularen Forschung. *Nervenarzt* 78:825-35.
- Domschke K, Ohrmann P, Braun M, Suslow T, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Kugel H (2008) Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and orbitofrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res*. 163(1):13-20.
- Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, Wang S, Ibañez CF, Rafii S, Hempstead BL (2000) Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 127(21):4531-40.
- Duman RS (2005). Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiol Aging*. 26 Suppl 1:88-93.
- Dunbar HF (1943) *Psychosomatic Diagnosis*. New York: Hoeber.

- Dwivedi Y (2009) Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 5:433-49.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 112(2):257-69.
- Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M (2005) Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation* 112(14):2114-20.
- Fava GA, Porcelli P, Rafanelli C, Mangelli L, Grandi S (2010) The spectrum of anxiety disorders in the medically ill. *J Clin Psychiatry.* 71:910-14.
- Finn DA, Rutledge-Gorman MT, Crabbe JC (2003) Genetic animal models of anxiety. *Neurogenetics.* 4(3):109-35.
- Forsgren S, Grimsholm O, Dalén T, Rantapää-Dahlqvist S (2011) Measurements in the Blood of BDNF for RA Patients and in Response to Anti-TNF Treatment Help Us to Clarify the Magnitude of Centrally Related Pain and to Explain the Relief of This Pain upon Treatment. *Int J Inflamm.* Article ID 650685
- Frasure-Smith N, Lerspérance F (2008) Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry.* 65(1):62-71.
- Frauenknecht S, Brunnhuber S (2012) Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen. In: Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S, Hrsg. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* 6.Aufl. München: Urban&Fischer, S.233 ff.
- Freud S, Wittels M, Bauer A, Eckstein E (1926). *Hemmung, Symptom und Angst/ von Sigm. Freud.* Leipzig u.a.: Internat. Psychoanalyt. Verlag
- Friedman WJ, Greene LA (1999) Neurotrophin signaling via Trks and p75. *Exp Cell Res.* 253(1):131-42.
- Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, Manzoli L, Boccia S (2008) Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology* 58(3-4):163–70.
- Fulgenzi G, Tomassoni-Ardori F, Babini L, Becker J, Barrick C, Puvarel S, Tessarollo L (2015) BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J Cell Biol.* 210(6):1003-1012.
- Germine M, Goddard AW, Woods SW, Charney DS, Heninger GR (1992) Anger and anxiety responses to m-chlorophenylpiperazine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 32(5):457-61.
- Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, Karege F (2005). Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive Episode. *Neuropsychobiology.* 51(4):234-8.

- Gorgulu Y, Caliyurt O (2009) Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res Bull.* 80(3):158-162.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry.* 157:493-505.
- Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM (2012) DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 55:775–80.
- Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, Santarelli L, Beck S, Hen R (2002) Serotonin 1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behavior in the adult. *Nature* 416(6879):396-400.
- Grove G, Coplan JD, Hollander E (1997) The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 9:198-207.
- Handley SL (1995) 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol Ther.* 66(1):103-48.
- Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J, Wittchen HU (2007) Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom.* 76:354-60.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M (2004) Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Rev.* 45(2):104-14.
- Hautzinger M, Thies E (2009) *Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt.* Weinheim: Beltz Verlagsgruppe, 80ff.
- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, Juster HR, Campeas R, Bruch MA, Cloitre M, Fallon B, Klein DF (1998) Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen psychiatry* 55(12):1133-41.
- Hellweg R, von Arnim CAF, Büchner M, Huber R, Riepe MW (2003) Neuroprotection and neuronal dysfunction upon repetitive inhibition of oxidative phosphorylation. *Exp Neurol.* 183(2):346-54.
- Hellweg R, Lohmann P, Huber R, Kühl A, Riepe MW (2006) Spatial navigation in complex and radial mazes in APP23 animals and neurotrophin signaling as a biological marker of early impairment. *Learn Mem.* 13(1):63-71.
- Herring MP, Jacob ML, Suveg C, Dishman RK, O'Connor PJ (2012) Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.* 81(1):21-8.
- Herrmann-Lingen C (2000) Biopsychosoziale Faktoren in der Genese und Manifestation der koronaren Herzkrankheit. *Z Psychosom Med Psychother.* 46(4):315-30.
- Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP (2011). *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D).* 3., aktualisierte und neu normierte Auflage. Manual. Bern: Hans Huber.
- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158(10):1568-78.

- Hoffmann SO (2008) Psychodynamische Therapie von Angststörungen. Einführung und Manual für die kurz- und mittelfristige Therapie. Stuttgart: Schattauer Verlag, 13-9.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 344(6264):339-41.
- Hörtnagl H, Hellweg R (1997) Pathophysiological aspects of human neurodegenerative diseases. *Wien Klin Wochenschr.* 109(16):623-35.
- Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donnan GA (2000) Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol.* 166:127-35.
- Iny LJ, Pecknold J, Suranyi Cadotte BE, Bernier B, Luthe L, Nair NP, Meaney MH (1994) Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from [3H]imipramine and [3H]paroxetine binding on human platelets. *Biol Psychiatry* 36(5):281-91.
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt.* 85(1):77-87.
- Jazaieri H, Goldin PR, Werner K, Ziv M, Gross JJ (2012) A randomized trial of MBSR versus aerobic exercise for social anxiety disorder. *J Clin Psychol.* 68(7):715-31.
- Jiang H, Wang R, Liu Y, Zhang Y, Chen ZY (2009) BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina. *Clin Chim Acta.* 400(1-2):3-7.
- Känel R (2014) Neues aus der Psychokardiologie: Depression und koronare Herzkrankheit. *Praxis* 103 (2): 85-93.
- Kaplan DR, Miller FD (2000) Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 10(3):381-91.
- Kaplan AS, Levitan RD, Yilmaz Z, Davis C, Tharmalingam S, Kennedy JL (2008) A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 41(1):22-8.
- Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, Willett WC (1994) Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 89(5):1992-7.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R (1999) Activated human T cells, B Cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.* 189(5):865-70.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 51(1):8-19.

- Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Oincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB, Zaslavsky AM (2005) Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med.* 352(24):2515-23.
- Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Üstün TB (2007) Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry.* 20(4):359-64.
- Klein DF (1964) Delineation of two drug responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacol.* 5:397-408.
- Klein R (1994) Role of neurotrophins in mouse neuronal development. *FASEB J.* 8(10):738-44.
- Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 14(3):347-53.
- Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumori M, Koike K, Okamura N, Koizumi H, Ohgake S, Matsuzawa D, Zhang L, Nakazato M, Iyo M (2005) Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29(5):658-663.
- Koh KB, Lee Y (2004) Reduced anxiety level by therapeutic interventions and cell-mediated immunity in panic disorder patients. *Psychotherapy and Psychosomatics:* 73(5):286-92.
- Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, Beer K, Brandt J, Grosse L, Haverkamp W, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Waltenberger J, Warnke K, Hellweg R, Ströhle A (2016) Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 77:196-202.
- Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D, Fritzsche K, Haass M, Jordan J, Jünger J, Kindermann I, Köllner V, Kuhn B, Scherer M, Seyfarth M, Völler H, Waller C, Herrmann-Lingen C (2013) Positionspaper zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie Update 2013. *Der Kardiologe* 7:7-27.
- Lang UE, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R (2004) State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm.* 111(3):387-411.
- Lang UE, Hellweg R, Gallinat J (2005) Association of BDNF serum concentrations with central serotonergic activity: evidence from auditory signal processing. *Neuropsychopharmacology* 30(6):1148-53.
- Laske C, Eschweiler GW (2006) Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases. *Nervenarzt.* 77(5):523-37.
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) State-trait-Angstinventar (STAI), Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. Weinheim: Beltz Testgesellschaft.
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM (1990) The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 10(4):1062-69.
- Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL (2001) Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 294(5548):1945-8.

- Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK (2007) Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord.* 101(1-3):239-44.
- Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde YA (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 341(6238):149-52.
- Levi-Montalcini R, Hamburger V (1951). Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool.* 116(2):321-61.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 54(23):2129-38.
- Linden M, Zubraegel D, Baer T, Franke U, Schlattmann P (2005) Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychother Psychosom.* 74(1):36-42.
- Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H (1999) Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol.* 155(4):1183-93.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC (2005) The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging.* 26(1):115-123.
- Lucki I (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44(3):151-62.
- Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L (2010) Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naive obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord.* 122(1-2):174-8.
- Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, Reynolds CF, Lenze EJ (2008) Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 33(6):773-81.
- Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton RC (2009) Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* 43(3):247-54.
- Matthews K, Schwartz J, Cohen S, Seeman T (2006) Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. *Psychosom Med.* 68(5):657-61.
- Merswolken M, Deter HC, Siebenhuener S, Orth-Gomér K, Weber CS (2013) Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. *Int J Behav Med.* 20(3):461-7.
- Morgan MA, LeDoux JE (1995) Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behav Neurosci.* 109(4):681-8.
- Morschitzky H (2009) *Angststörungen: Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe.* 4. Aufl. Wien: Springer, 21-168; 199-382.

- Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA (2001) Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 276(16):12660-6.
- Myrtek M (2000) Das Typ A- Verhaltensmuster und Hostility als eigenständige Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM, Hrsg. Reihe Statuskonferenz Psychokardiologie. Frankfurt: VAS, 9-48.
- Naegelin Y, Dingsdale H, Säuberli K, Schädelin S, Kappos L, Barde YA (2018) Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eNeuro.* 5(2).
- Nathan PE (1994) DSM-IV: empirical, accessible, not yet ideal. *J Clin Psychol.* 50(1):103-10.
- Nijm J, Kristenson M, Olsson AG, Jonasson L (2007) Impaired cortisol response to acute stressors in patients with coronary disease. Implications for inflammatory activity. *J Intern Med.* 262(3):375-84.
- Ost LG, Breitholtz E (2000) Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther.* 38(8):777-90.
- Paredes D, Granholm AC, Bickford PC (2007) Effects of NGF and BDNF on baseline glutamate and dopamine release in the hippocampal formation of the adult rat. 1141:56-64.
- Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y (1998) The risk for early- adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 55(1):56-64.
- Potts NL, Book S, Davidson JR (1996) The neurobiology of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol.* 11 Suppl 3:43-8.
- Prasko J, Dockery C, Horacék J, Houbová P, Kosová J, Klaschka J, Pasková B, Praskova H, Seifertová D, Záleský R, Höschl C (2006) Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuro Endocrinol Lett* 27(4):473-81.
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS (1990) The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res.* 24 Suppl 2:3-14.
- Reichardt LF (2006) Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 361(1473):1545-64.
- Reinecker H (1993) Phobien: Agoraphobien, soziale und spezifische Ängste. Göttingen: Hogrefe, 13:66ff.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Dennolet J (2010) Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta- analysis. *J Am Coll Cardiol.* 56(1):38-46.
- Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Friedman M (1976) Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am J Cardiol.* 37(6):903-10.
- Rosenman RH, Friedman M, Straus R, Wurm M, Jenkins CD, Messinger HB (1966) Coronary heart disease in the Western collaborative group study. A follow-up experience of two years. *JAMA* 195(2):86-92.

- Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T, Martin E, Burton LE, Shih A, Laramee GR, Wurm F, Mason A, Nikolics K (1991) Primary structure and biological activity of human brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology* 129(3):1289-94.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Dawidson KW, Saab PG, Kubzansky L (2005) The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 45(5):637-51.
- Rugulies R, Siegrist J (2002) Soziologische Aspekte der Entstehung und des Verlaufs der koronaren Herzkrankheit. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM, Hrsg. Reihe Statuskonferenz Psychokardiologie. Frankfurt: VAS.
- Rupperecht R, Kellner M, Hrsg. (2012) Angststörungen: Klinik, Forschung, Therapie. Stuttgart: Kohlhammer, 29ff.
- Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ (2013) A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 75(4):335-49.
- Sandler M (2001) Neurotrophins: possible role in affective disorders. *Hum psychopharmacol.* 16(1):61-4.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Hoben I (2003) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen- Textrevision- DSM-IV-TR. 1.Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Schleifer SJ, Macari- Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, Zucker HD (1989) The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 149(8):1785-9.
- Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Groenbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E (2015) Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 36(22):1385-93.
- Schmidt HD, Duman RS (2010) Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology* 35(12):2378-91.
- Seidah NG, Benjannet S, Pareek S, Savaria D, Hamelin J, Goulet B, Laliberte J, Lazure C, Chrétien M, Murphy RA (1996) Cellular processing of the nerve growth factor precursor by the mammalian pro-protein convertases. *Biochem J.* 314 (Pt 3):951-60.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini- International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 59(Suppl 20):22-33.
- Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS (2002) Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 22(8):3251-61.
- Sroka K (2006) Herzinfarkt: Neue Wege. Vom Scheitern moderner Herzmedizin. 10 ärztliche Ratschläge, die dem Herzpatienten wirklich helfen. 1.Aufl. Hamburg: Books On Demand. 47-49, 118ff.

- Strauß B, Schumacher J, Hrsg. (2005) *Klinische Interviews und Ratingskalen*. 1.Aufl. Göttingen: Hogrefe, 106-108.
- Ströhle A, Holsboer F (2003) Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 36 Suppl 3:207-14.
- Stuke H, Hellweg R, BERPohl F (2012) The development of depression: the role of brain-derived neurotrophic factor. *Nervenarzt*. 83(7):869-77.
- Sullivan MD, LaCroix AZ, Spertus JA, Hecht J (2000) Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease. *Am J Cardio*. 86:1135-38.
- Tafet GE, Feder DJ, Abulafia DP, Roffman SS (2005) Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 5(1):37-40.
- Teng KK, Hempstead BL (2004) Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems. *Cell Mol Life Sci*. 61(1):35-48.
- Thiebot MH, Hamon M, Soubrie P (1982) Attenuation of induced-anxiety in rats by chlordiazepoxide: role of raphe dorsalis benzodiazepine binding sites and serotonergic neurons. *Neuroscience* 7:2287-94.
- Thompson LO, Skrabal CA, Loebe M, Lafuente JA, Roberts RR, Akgul A, Jones V, Bruckner BA, Thohan V, Noon GP, Youker KA (2005) Plasma neurohormone levels correlate with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients. *J Surg Res*. 123(1):25-32.
- Titscher G, Schöppl C (2000) Die Bedeutung der Paarbeziehung für Genese und Verlauf der koronaren Herzkrankheit. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM, Hrsg. Reihe Statuskonferenz Psychokardiologie. Frankfurt: VAS.
- Todaro JF, Biing-Jiun S, Raffa SD, Tilkemeier PL, Niaura R (2007) Prevalence of anxiety disorders in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 27(2):86-91.
- Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ (1977) The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 26(2):151-62.
- Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ (2008) Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant action: another piece of evidence from pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 9(9):1353-8.
- Van West D, Claes S (2004) The genetics of panic disorder: state of the art. *Acta Neuropsychiatrica*. 16(2):68-78.
- Vreeburg SA, Hartman CA, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Zitman FG, Ormel J, Penninx BW (2010) Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *Br J Psychiatry*. 197(3):180-5.
- Watkins LL, Blumenthal JA, Davidson JRT, Babyak MA, McCants CB, Sketch MH (2006) Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*. 68(5):651-56.

- Weinstein G, Preis SR, Beiser AS, Kaess B, Chen TC, Satizabal C, Rahman F, Benjamin EJ, Ramachandran VS, Seshadri S (2017) Clinical and Environmental Correlates of Serum BDNF: A descriptive study with plausible implications for AD research. *Curr Alzheimer Res.* 14(7):722-30.
- Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997a) SKID Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Wittchen HU, Pfister H (1997b) DIA-X-Interviews: Manual für Screening- Verfahren und Interview; Interviewheft Längsschnittuntersuchung (DIA-X Lifetime); Ergänzungsheft (DIA-X-Lifetime); Interviewheft Querschnittuntersuchung (DIA-X-12 Monate); Ergänzungsheft (DIA-X-12 Monate); PC Programm für Durchführung des Interviews (Längs- und Querschnittuntersuchung); Auswertungsprogramm. Frankfurt: Swets & Zeitlinger.
- Wittchen HU, Jacobi F (2001) Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz* 44(19):993-1000.
- Wittchen HU, Beesdo- Baum K, Gloster A, Höfler M, Klotsche J, Lieb R, Beaducel A, Bühner M, Kessler RC (2009) The structure of mental disorders re- examined: Is it developmentally stable and robust against additions? *Int J Methods Psychiatr Res.* 18:189- 203.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson 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(9): 655-679.
- Xiu MH, Hui L, Dang YF, Hau TD, Zhang CX, Zheng YL, Chen DS, Kosten TR, Zhang XY (2009) Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 33(8):1508-12.
- Zafra F, Castrén E, Thoenen H, Lindholm D (1991) Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88(22):10037-41.
- Zaider TI, Heimberg RG (2003) Non-pharmacologic treatments for social anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 417:72-84.
- Zeev BB, Bebbington A, Ho G, Leonard H, de Klerk N, Gak E, Vecsler M, Christodoulou J (2009) The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome. *Neurology* 72(14):1242-7.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R (2007) Serum neurotrophins- a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging.* 28(9):1436-45.
- Zheng Q, Xu MJ, Cheng J, Chen JM, Zheng L, Li ZG (2017) Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology* 78:246-52.
- Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, Cattaneo E (2001) Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 293(5529):493-8.

- Zwanzger P, Deckert J (2007) Anxiety disorders: Causes, clinical picture and treatment. *Nervenarzt*. 78(3):349-60.

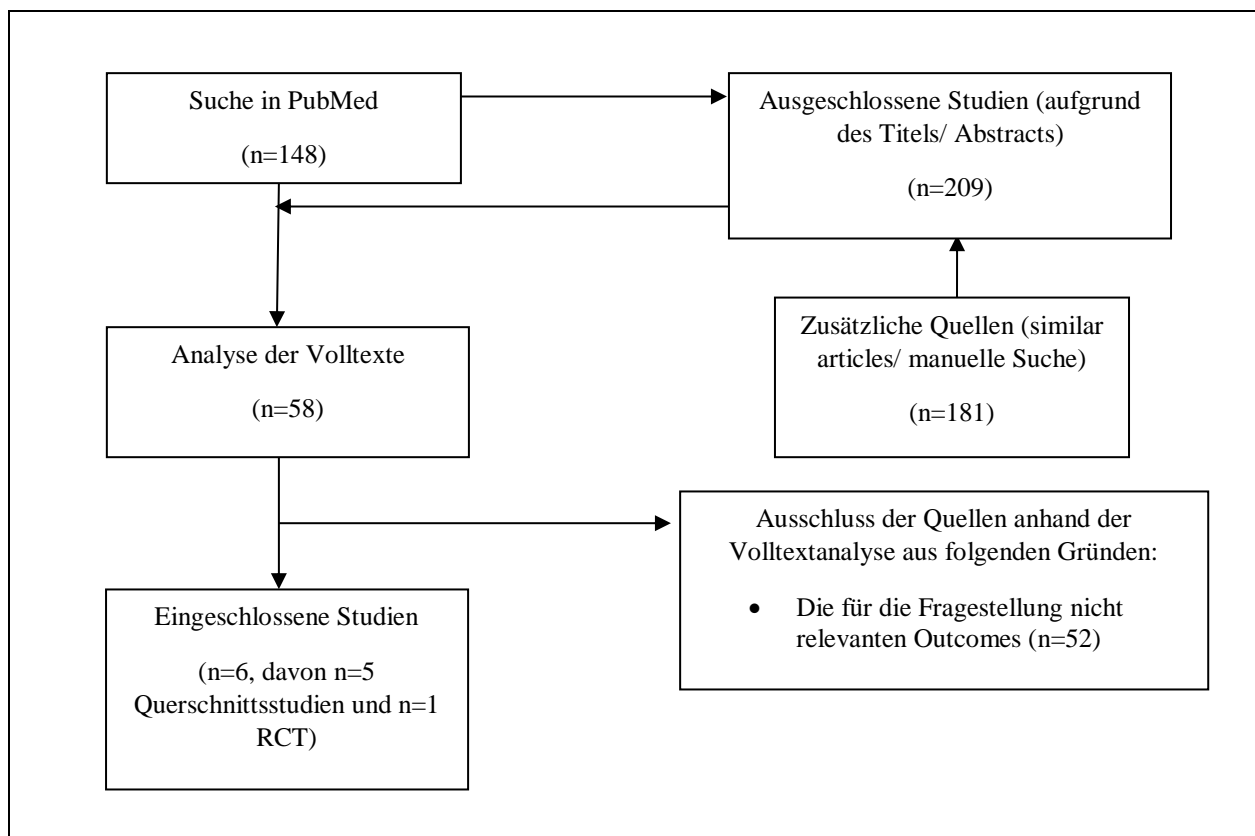
6. Anhang

6.1 Abbildung A: *Literaturrecherche: Suchbegriffe*

("Anxiety Disorders/etiology"[Mesh] OR "Anxiety Disorders/physiopathology"[Mesh])
AND "Coronary Disease"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR
German[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])

Limits: Language (english, german), adult (19+), humans

6.2 Tabelle A: *Vorgehensweise bei der Literaturrecherche*



6.3 Tabelle B: Übersicht über die eingeschlossenen und analysierten Studien

Studie	Bunevicius et al.	Frasure-Smith et al.	Lana L. Watkins et al.	Kawachi et al.	Christopher M. Celano et al.	Todaro et al.
Jahr/Ort	2013, Litauen/USA	2008, Kanada	2006, USA	1994, USA	2013, USA	2007, USA
Verfahren	HADS A+D, SSAI, STAI, MINI, BDI-II	BDI-II, HADS-A, SCID	Crown- Crisp phobic anxiety scale, BDI-II	Crown-Crisp phobic anxiety scale	3-step screening: Coping Screen (4 item), 5-item screen für positiv getestete Patienten (PHQ-2, GAD-2, 1 item zu den Panikattacken), PHQ-9/ Generalized Anxiety Disorder-7 für die Evaluation + primary Care Evaluation of mental disorders (anxiety disorders modules)	ADIS-IV
Design	RS	RS	RS	RS	RCT	RS
TN	648, davon 125 (19%) ausgeschieden aufgrund der Einnahme von Psychopharmaka n=523	811, davon 7 drop-outs, n=804	n=940 (39 drop-outs)	n=33999 (ohne KHK), 168 davon mit KHK während FU	Gesamt =10115, evaluiert n=6210 , davon positive im 1. Coping Screening: 2218, positive in 5-item Screening: 698	Gesamt= 150, mit KHK
Dauer	10.2007-12.2011	08.1999-08.2001 2 Jahre FU	04.1999-06.2002, 3 Jahre FU	1986, 2 Jahre FU	09.2010-08.2012	unbekannt
Alter, Geschlecht	mean age 57,5+/-9,2 m=407 (78%) w=116 (22%)	mean age 60,0+/-10,6 m=649 (80,7%) w=155 (19,3%) 2 Monate nach ACS	mean age 62+/-11 m=654 (70%) w=286 (30%) 0 bis 4 Tage nach Angio	mean age 40-75, männlich	Mean age 66,5+/-14,5 m=3957 (63,7%) w=2253 (36,3%)	Mean age 60,6+/-12,3 m=102 (68%) w=48 (32%)
Ergebnisse	n=38 (7%) AD (inkl. GAD- 5%, soz. Phobie-2%, Agoraphobie-1%, Panik 1%) 29% (BDI-II) und 35%	n=43 (5,3%) erfüllten Kriterien für GAD n=57 (7,1%) - Kriterien für MDD	n=318 (34%) low anxiety n=291 (31%) medium anxiety n=331 (35%) high anxiety;	Gesamt-population: n=23357 (68,6%) lowest anxiety n=4847 (14,3%) low anxiety	Alle 3 Schritte des Screenings abgeschlossen: n=698 , davon n=578 (82,8%) mit GAD n=581 (83,2%) mit PD n= 342 (49,0%) mit MDD	n=54 (36%) erfüllten die DSM-IV Kriterien für einen AD (aktuell) vs. n=68

	(HADS-D) positiv gescreent auf Depression 26% hatten Komorbiditäten AD+MDE	n=11 (1,4%) Komorbiditäten n=333 (41,4%) erhöhte HADS-A Werte (>8), n=220 (27,4%) erhöhte BDI-II Werte (>14)	Frauen höhere Werte als Männer, 4,1+/-3,2 vs. 2,5+/-2,4 Korrelation von anxiety level mit Alter, BMI, Einnahme von Antidepressiva, Antihypertensiva	n=3499 (10,3%) medium anxiety n=2307 (6,8%) high anxiety Von 168 Patienten mit KHK erlitten 128 einen MI und 40 verstorben an Folgen der KHK	n=210 mit Diagnose	(45,3%) mit einem AD in einem früheren Lebensabschnitt; meist soziale Phobie (21,3% vs. 39%) und GAD (28% vs. 39%)
--	--	--	---	---	-----------------------	--

Legende: FU= follow up; HADS= hospital anxiety and depression scale (A- anxiety, 7-item subscale und D- Depression 7-item subscale); SSAI= Spielberger state- anxiety inventory; STAI= Spielberger trait- anxiety inventory; ADIS-IV= anxiety disorders interview schedule- IV; MINI= mini- international neuropsychiatric interview (Sheehan et al. 1998); BDI-II= Beck depression Inventory II (21 Pkt. max.); RS= research support (Querschnittsstudie); TN= Anzahl der Teilnehmer; SCID= structured clinical interview for DSM-IV; GAD= generalized anxiety disorders; AD= anxiety disorder; MDE/D= major depressive episode/disorder; ACS=acute coronary syndrome; RCT= randomized controlled study; PD=panic disorder

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Victoria Engelmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „BDNF-Serumkonzentration bei KHK-Patienten mit und ohne Angsterkrankungen. Eine Biomarkeranalyse im Rahmen der CDCare Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

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

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

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ströhle, der die vorliegende Arbeit in jeder Weise unterstützt und gefördert und dabei ganz viel Geduld bewiesen hat.

Ein weiterer Dank richtet sich an Mira Tschorn, Katja Beer und Stella Kuhlmann, die mir ebenfalls jederzeit geduldig und tatkräftig zur Seite standen und gelegentlich auch Licht ins Dunkle gebracht haben.

Ein lieber Dank allen, die mich bei dieser Arbeit emotional und anderweitig unterstützt haben: das gilt ganz besonders für meine Familie, die bei der Fertigstellung der Dissertation häufig auf mich verzichten musste und mich trotzdem in kritischen Zeiten nicht nur verständnisvoll ertrug, sondern auch stets motivierte und felsenfest hinter mir stand.