

Aus dem Institut/der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Medizinischen Fakultät Charité–Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neuroendokrine Effekte eines hochintensiven Intervalltrainings
bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jouline Petzka
aus Schwerin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract.....	IX
1. Einleitung	1
1.1. Die Generalisierte Angststörung.....	1
1.1.1. Klassifikation und Klinik	1
1.1.2. Epidemiologie	2
1.1.3 Pathogenese	3
1.1.3.1. Biologische und kognitive Faktoren.....	3
1.1.3.2. Biographische Faktoren	4
1.1.4. Diagnostik, Differentialdiagnosen und Komorbiditäten	5
1.1.4.1 Diagnosesicherung und Schweregradbestimmung	5
1.1.4.2 Differentialdiagnosen.....	5
1.1.4.3. Komorbiditäten	6
1.1.5 Überblick Therapie.....	6
1.1.6. Gesellschaftliche Folgen.....	8
1.2. Cortisol als neuroendokrines Korrelat von Stress.....	8
1.2.1. Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-System	8
1.2.2. Synthese und Funktion des Cortisols	9
1.2.3. Cortisol bei generalisierter Angststörung	11
1.3. α -Amylase als Surrogatparameter von Stress	12
1.3.1. Überblick vegetatives Nervensystem.....	12
1.3.2. Synthese und Funktion der α -Amylase	13
1.3.3. α -Amylase bei generalisierter Angststörung	14
1.4. Körperliche Aktivität.....	15

1.4.1. Körperliche Aktivität bei Gesunden	15
1.4.2. Effekte von körperlicher Aktivität auf Cortisol und α -Amylase als biologische Korrelate von Angsterkrankungen	15
1.4.3. Körperliche Aktivität bei Angsterkrankung.....	17
2. Methoden.....	21
2.1. Teilnehmer.....	21
2.2. Studiendesign und Prozedere	22
2.2.1. Sportmedizinische Untersuchung.....	24
2.2.2 Hochintensives Intervalltraining (HIIT)	25
2.2.3 Training der Kontrollgruppe (LIT).....	25
2.3. Parameter des Stresssystems: Cortisol und α -Amylase.....	26
2.3.1. Gewinnung und Aufbereitung der Speichelproben.....	26
2.3.2. Biochemische Analyse.....	28
2.4. Statistische Analyse	29
3. Ergebnisse.....	31
3.1. Charakteristika der Teilnehmer.....	31
3.2. Neuroendokrinologische Tagesprofile	34
3.2.1. Tagesprofile Cortisol	34
3.2.2. Tagesprofile α -Amylase	36
3.3. Entwicklung der „Area under the curve“ der neuroendokrinen Parameter im Studienverlauf.....	38
3.3.1. Entwicklung für Cortisol	38
3.3.2. Entwicklung für α -Amylase	39
3.4. Entwicklung der kardiorespiratorischen Fitness	40
4. Diskussion	41
4.1. Zusammenfassung der Studie.....	41
4.2. Einordnung der Studienergebnisse in die bestehende Literatur.....	41
4.2.1. Adhärenz	41
4.2.2. Neuroendokrine Parameter	42

4.3. Theorie der Asymmetrie des Stresssystems	45
4.4. Endogene und exogene Einflüsse auf das Stresssystem.....	46
4.4.1. Alter der Teilnehmer	47
4.4.2. Geschlecht und orale Kontrazeptiva	47
4.4.3. Somatische Erkrankungen.....	48
4.4.4. Pharmaka	49
4.4.5. Ernährung und Konsumverhalten	50
4.4.6. Kinetik der neuroendokrinen Parameter	51
4.4.7. Tageszeitliche Unterschiede	51
4.4.8. Jahreszeitliche Unterschiede	51
4.5. Limitationen	52
4.6. Schlussfolgerungen	52
5. Literaturverzeichnis.....	54
6. Eidesstattliche Versicherung	68
7. Lebenslauf	69
8. Danksagung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretische Hormon
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CAR	Cortisol awakening response
CBG	Cortisol binding Gloulin
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
COMT	Katecholamin-O-Methyltransferase
CRF	kardiorespiratorische Fitness
CRH	Cortisol releasing hormone
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Dexamethason-Suppressionstest
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FH	Follikelstimulierendes Hormon
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder Scale-7
GAS	Generalisierte Angststörung
GH	Growth Hormon
GnRH	Gonadotropin- Releasing Hormon
HIIT	High intensity interval training
HPA-System	Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-System
HRV	Herzratenvariabilität
HU	Hauptuntersuchung
HZV	Herzzeitvolumen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzerkrankung
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LH	Lutenisierendes Hormon

LIT	Low intensiv training
MAO	Monoaminoxidase
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MIST	Montreal Imaging Stress Task
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Nucleus paraventricularis
PASAT	paced auditory serial addition task
PNP	p-Nitrophenol
PSWQ	Penn-State-Worry-Questionnaire
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RAAS	Renin- Angiotensin- Aldosteron
sAA	salivary α -amylase
sC	salivary Cortisol
SCID-5 CV	Strukturiertes klinische Interview für DSM-5
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
STH	Somatotropes Hormon
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TSST	Trier Social Stress Test
TSST-G	Trier Social Stress Test für Gruppen
VNS	Vegetatives Nervensystem
VO _{2max}	maximalen Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf	23
Abbildung 2: Aufbau Salivette®	27
Abbildung 3: Patientenfluss	33
Abbildung 4: sC Tagesprofil HU-1	34
Abbildung 5: sC Tagesprofil HU-2	35
Abbildung 6: sC Tagesprofil HU-3	35
Abbildung 7: sAA Tagesprofil HU-1	36
Abbildung 8: sAA Tagesprofil HU-2	37
Abbildung 9: sAA Tagesprofil HU-3	37
Abbildung 10: Entwicklung der AUC für sC	38
Abbildung 11: Entwicklung der AUC für sAA	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der GAS nach DSM-5 und ICD-10	1
Tabelle 2: Pharmakotherapie der GAS	7
Tabelle 3: Klinische und endokrinologische Parameter am Studienbeginn	32

Zusammenfassung

Einleitung: Die generalisierte Angststörung (GAS) stellt sich klinisch durch pathologisches Sorgen und vegetative Symptomatik dar. Die multifaktorielle Pathogenese beinhaltet unter anderem eine Dysfunktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System: hypothalamus-pituitary-adrenal system) und des vegetativen Nervensystems (VNS). Die neuroendokrinen Parameter Speichelcortisol (sC) und Speichel- α -Amylase (sAA) stehen als eine objektive Darstellung des humanen Stresssystems zur Verfügung. Neben der circadianen Rhythmik können Stressoren, wie körperliche Aktivität einer bestimmten Intensität, das Stresssystem induzieren. In dieser Studie mit einem randomisiert-kontrollierten Design wurde der Effekt von zwei Formen körperlicher Aktivität mit unterschiedlicher Intensität auf neuroendokrine Parameter des Stresssystems bei Patienten mit einer GAS untersucht.

Methoden: Es erfolgte die Randomisierung der Patienten mit einer diagnostizierten GAS in zwei Gruppen mit jeweils sechs Bewegungsprogrammen unterschiedlicher Intensität. Als Intervention wurde ein hochintensives Intervalltraining (HIIT) auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Als Kontrolle diente ein „low intensity training“ (LIT), welches verschiedene Yoga- und Pilatesübungen beinhaltete. Die neuroendokrinen Parameter wurden mittels Speichelproben zu drei Messzeitpunkten (vor Trainingsbeginn, nach jeweils sechs Trainingseinheiten, 18 Tage nach Trainingsende) bestimmt. Nach biochemischer Analyse wurden Tagesprofile für die jeweiligen Gruppen erstellt und die „Area under the curve“ (AUC) zum Vergleich der Daten mittels Varianzanalyse errechnet.

Ergebnisse: 33 Patienten absolvierten jeweils sechsmal das Bewegungsprogramm HIIT oder LIT. Die Adhärenz betrug in der HIIT-Gruppe 82%, in der LIT-Gruppe 94%. Die Entwicklung der AUC für sC und sAA über den Studienverlauf zeigte keine signifikanten Reduktionen. Die kardiorespiratorische Fitness (CRF) der Interventionsgruppe wurde durch sechs HIIT-Einheiten signifikant gesteigert.

Schlussfolgerungen: HIIT stellt bezüglich Adhärenz und Steigerung der CRF eine vielversprechende Therapieoption dar. Um auch in den neuroendokrinen Parametern signifikante Ergebnisse zu erzielen, sollte vor deren Messung eine experimentelle Stimulation des humanen Stresssystems stattfinden.

Abstract

Introduction: From a clinical perspective, the generalized anxiety disorder (GAD) is characterized by pathological solicitudes and vegetative symptoms. The multi-attributed pathogenesis comprises of a dysfunctional hypothalamus-pituitary-adrenal system (HPA-System) and vegetative nervous system (VNS). The neuroendocrine parameter saliva cortisol (sC) and saliva- α -amylase (sAA) are serving as an objective display of the human stress system. Besides the circadian rhythm, stress factors like physical exercises to a specified intensity can induce the stress system. This study used a randomized-controlled design to examine the effect of two forms of physical exercises of different intensity on the neuroendocrine parameter of the patients stress systems who are suffering from the GAD.

Methods: The randomization of the patients with a diagnosed GAD was conducted in two groups, respectively containing of six exercising programs of different intensity. A high intensity interval training (HIIT) on a bicycle ergometer was serving as intervention whereas different low intensity trainings (LIT) such as Yoga and Pilates programs were serving as monitoring exercises. The neuroendocrine Parameter were determined through salvia samples at three different points in time (before the training, after six training units and 18 days after the end of the training). After the biochemical analysis diurnal profiles for the respective groups were created and the area under the curve (AUC) was calculated using the analysis of variance.

Results: A total of 33 patients have respectively completed the exercising program HIIT or LIT. The HIIT-group had an adherence of 82% whereas the LIT-group had 94%. Throughout the course of this study the development of the AUC for sC and sAA does not show a significant reduction. However, the cardiorespiratory fitness (CRF) of the intervention group was significantly increased by the HIIT-training.

Conclusions: In regards to the adherence and enhancement of the CRF the HIIT-training poses a promising therapeutic option. In order to get significant results for the neuroendocrine parameters, an experimental stimulation of the human stress system should be implemented before the measuring.

1. Einleitung

1.1. Die Generalisierte Angststörung

1.1.1. Klassifikation und Klinik

Die generalisierte Angststörung (GAS) definierte sich laut „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) bzw. „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD-10) als ein mindestens sechs Monate anhaltender Zustand, bei dem übermäßige Angst und Sorgen bzw. furchtsame Erwartungen bezüglich Ereignissen und Tätigkeiten den Alltag dominieren (Beesdo- Baum und Hoyer 2011). Der Gegenstand dieser Sorgen unterscheidet sich inhaltlich kaum von denen nicht erkrankter Menschen: Themen wie die eigene und familiäre Gesundheit, Arbeitsplatzverlust und die finanzielle Situation stehen dabei im Vordergrund. Jedoch wird diese pathologische Sorge von den Patienten bzw. von Dritten als unkontrollierbar und exzessiv empfunden. Des Weiteren treten in vielen Fällen somatische Symptome wie beispielsweise gastrointestinale oder muskuloskelettale Beschwerden auf (Dlugos und Zwanzger 2012). In der folgenden Tabelle, die an die Darstellung von Beesdo-Baum und Hoyer (2011: 939) angelehnt ist, sind die diagnostischen Kriterien nach ICD-10 (2009) und DSM-5 (2013) dargestellt.

Kriterien	DSM-5	ICD-10 (F41.1)
Merkmale	Exzessive Angst und Sorgen bezüglich mehrerer Ereignisse und Tätigkeiten (Bsp. Leistung in Schule oder Arbeit) Schwierigkeiten die Sorgen zu kontrollieren	Anspannung, Besorgnis in Bezug auf alltägliche Ereignisse und Probleme
Mindestdauer	6 Monate, die Mehrzahl der Tage betreffend	Mindestens 6 Monate
Symptome	Ruhelosigkeit, „Auf dem Sprung sein“ Leichte Ermüdbarkeit Konzentrationsschwierigkeiten, Leere im Kopf Reizbarkeit Muskelanspannung Schlafstörungen	<u>Vegetative Symptome:</u> Palpitationen/erhöhte Herzfrequenz, Schweißausbrüche, Tremor, Mundtrockenheit <u>Symptome, die Thorax und Abdomen betreffen:</u> Atembeschwerden, Beklemmungsgefühl, Thoraxschmerzen bzw. -missempfindungen, Nausea <u>Psychische Symptome:</u> Schwindel/Unsicherheit/Schwäche/Benomme

		nheit, Derealisation/Depersonalisation, Kontrollverlust, Angst zu sterben <u>Allgemeine Symptome:</u> Hitzegefühl/Kälteschauer, Gefühllosigkeit/Kribbelgefühle <u>Symptome der Anspannung:</u> Muskelverspannungen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Kloßgefühl im Hals <u>Andere unspezifische Symptome:</u> übertriebene Reaktionen, Konzentrationsschwierigkeiten, anhaltende Reizbarkeit, Einschlafstörung wegen Besorgnis
Anzahl der Symptome	3 oder mehr Symptome müssen vorliegen	Mindestens 4 Symptome, davon mindestens eines der vegetativen Symptome
Kinder	Ein Symptom ausreichend	Weniger Beschwerden
Beeinträchtigung	Soziale oder berufliche Einschränkungen	
Ausschlusskriterien	Störung, nicht auf Wirkung einer Substanz oder medizinischen Erkrankung (z.B.Hyperthyreose) basierend Störung nicht besser durch Panikstörung, Zwangsstörung, Phobien, PTBS, affektive Störung erklärbar	Störung erfüllt nicht die Kriterien einer: Panikstörung (F41.0), phobische Störung(F40), Zwangsstörung (F42), hypochondrischen Störung (F45.2) Störung ist nicht auf organische Krankheit wie Hyperthyreose, organisch psychische Störung (F0) oder durch psychotrope Substanzen bedingt (F1)
Gültigkeit	Gültig seit Mai 2013	ICD 11 seit Mai 2019 (eng. Version) →neue Diagnosekriterien: generelle Anspannung, exzessives Sorgen →Dauer der Symptomatik: nur wenige Monate

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der GAS nach DSM-5 und ICD-10, Quelle: In Anlehnung an Beesdo-Baum und Hoyer 2011: 939; ICD-10 2009; DSM-5 2013; WHO 2019

1.1.2. Epidemiologie

Die generalisierte Angststörung ist, nach der spezifischen Phobie, die zweithäufigste Angsterkrankung in Europa. Die zwölf-Monats-Prävalenz liegt bei 2,2% in Deutschland. Nach der Unterteilung in Altersgruppen (18-34 Jahre: 3,3%, 35-49 Jahre: 2,0%, 50-64 Jahre 2,3%, 65-79 Jahre: 1,3%) zeigt sich, dass die GAS grundsätzlich in jedem Alter auftreten

kann. Ein erhöhtes Risiko besteht demnach vor allem für junge Erwachsene und Menschen im sechsten Lebensjahrzehnt. Frauen sind häufiger betroffen, das Geschlechterverhältnis Frauen vs. Männer liegt bei 3:2 (Jacobi et al. 2014).

1.1.3 Pathogenese

Bei der Pathogenese der GAS handelt es sich um ein biopsychosoziales Krankheitsmodell. Das Zusammenwirken von biologischen, biographischen und kognitiven Faktoren spielt in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung eine maßgebliche Rolle (Plag und Hoyer 2019).

1.1.3.1. Biologische und kognitive Faktoren

Als wichtigster (neuro-) biologischer Faktor wird die erniedrigte Herzratenvariabilität (HRV) gewertet. Patienten mit einer GAS zeigen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine reduzierte physiologische Flexibilität der Herzfrequenz (Fisher 2013). Dies lässt auf eine Dysbalance im vegetativen Nervensystem (VNS) mit erniedrigter parasymphatischer Aktivität schließen (Chalmers et al. 2014). Inhomogene Ergebnisse zeigen sich zur Vulnerabilität des Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-System (HPA-System), der so genannten Stressachse (Hellhammer et al. 2009; Plag 2013). Die folgenden Kapitel konzentrieren sowohl sich auf den Aufbau und die Funktion des VNS und HPA-Systems als auch auf deren Bedeutung bei der GAS.

Im Rahmen der biologischen Faktoren müssen neuroanatomische Veränderungen berücksichtigt werden. So konnten mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) strukturelle Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit einer GAS im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden. Die Amygdala, eine zentrale Region im neuronalen „Angstnetzwerk“, zeigte sich in einigen Studien vergrößert. Andere Bereiche dieses Netzwerks, wie der Thalamus, der Hippocampus und die Insula, wiesen hingegen oft eine Volumenreduktion auf. Es wurde wiederholt eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der neuroanatomischen Veränderungen und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik gefunden. Auch funktionelle Veränderungen der neuroanatomischen Strukturen wurden bei GAS-Patienten beschrieben. So wird im präfrontalen Kortex eine Dysbalance vermutet, welche sich kognitiv als reduzierte Reaktionsfähigkeit auf äußere

Einflüsse darstellt (Plag und Hoyer 2019). Das Modell der neuroviszeralen Integration beschreibt eine Unterdrückung des Parasympathikus durch erhöhte Funktionen von inhibitorischen GABAergen Nervenfasern aus dem präfrontalen Kortex. Dieses Modell soll auch die erniedrigte HRV erklären (Thayer und Lane 2009).

Als weitere biologische Ursachen haben sich in molekulargenetischen Untersuchungen Hinweise auf die Veränderung der monoaminergen Neurotransmission ergeben. Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung weisen Patienten mit einer GAS ein signifikant erhöhtes Vorkommen genetischer Polymorphismen auf, die für eine bestimmte Variante des Serotonintransporters (SLC6A4) kodieren oder mit erhöhten Aktivitäten der Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT) und der Monoaminoxidase (MAO) assoziiert sind. Diese Enzyme sind am Abbau von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin beteiligt (Gottschalk und Domschke 2017). Des Weiteren wurden chromosomale Regionen identifiziert, „die möglicherweise Vulnerabilitätsgene für Angststörungen enthalten“ (Domschke et al. 2012: 129). So zeigen Gottschalk und Kollegen in genomweiten Assoziationsstudien, dass vor allem Polymorphismen des 8. Chromosom eine ausgeprägte Korrelation mit der GAS zeigen (Gottschalk et al. 2017). In einer Metaanalyse von Familien- und Zwillingsstudien zeigte sich eine genetische Heritabilität von 31,6% (Hettema et al. 2001).

1.1.3.2. Biographische Faktoren

Biographische Faktoren spielen eine maßgebliche Rolle in der Ätiologie der GAS. Daten weisen darauf hin, dass der Erziehungsstil der Eltern Auswirkungen auf die Entwicklung einer GAS bei Kindern hat. Hierbei wird sowohl ein ablehnender und zurückweisender als auch ein überprotektiver Erziehungsstil als Risikofaktor angesehen (Beesdo-Baum und Hoyer 2011). Auch psychische Erkrankungen der Eltern gelten als Risiko für die Entwicklung einer GAS (Moreno-Peral et al. 2014). Als weitere psychosoziale Faktoren, welche die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen, werden negative Lebensereignisse wie Arbeitslosigkeit, Erkrankungen und Tod von nahestehenden Personen angesehen. Das Risiko an einer GAS zu erkranken steigt, wenn mehrere dieser negativen Ereignisse zeitnah aufeinander folgend stattfinden (Beesdo-Baum und Hoyer 2011). Dabei entwickelt sich die Erkrankung nicht unmittelbar nach diesen Ereignissen, auch Monate und Jahre später besteht ein erhöhtes Risiko (Kendler et al. 2003). Auch ein niedriger sozioökonomischer Status sowie ein lediger bzw. geschiedener oder verwitweter Familienstand gelten als Risikofaktor (Wittchen und Jacobi 2005).

1.1.4. Diagnostik, Differentialdiagnosen und Komorbiditäten

1.1.4.1 Diagnosesicherung und Schweregradbestimmung

Die Diagnostik der GAS umfasst eine ausführliche Anamnese, um die Ängste der Patienten als durchschnittlich oder pathologisch einschätzen zu können. Diese Anamnese erfolgt idealerweise anhand eines strukturierten Interviews. Eine etablierte Version stellt das „Strukturierte klinische Interview für DSM-5“ (SCID-5 CV) dar, welches sich an den Kriterien des DSM-Systems orientiert (Angenendt et al. 2019). Ein weiteres Instrument ist beispielsweise das „Mini International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.), welches sich als halbstrukturiertes Interview sowohl nach DSM- als auch nach ICD-Kriterien richtet (Sheehan et al. 1998). Um den individuellen Schweregrad der GAS zu evaluieren, können Fragebögen wie der „Penn-State-Worry-Questionnaire“ (PSWQ) (Meyer et al. 1990) oder der Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) (Löwe 2008) verwendet werden.

1.1.4.2 Differentialdiagnosen

Die Diagnosestellung einer GAS kann durch eine ähnlich erscheinende Symptomatik anderer psychiatrischer Erkrankungen erschwert sein. Bei der GAS müssen differentialdiagnostisch andere Angststörungen wie phobische Störungen oder Panikstörung sowie Zwangsstörungen, Depression und somatoforme Störungen in Betracht gezogen werden. Die Angstreaktion im Rahmen von Phobien grenzt sich durch einen klaren situativen oder gegenständlichen Trigger ab. Panikattacken im Rahmen einer Panikstörung treten episodisch und ohne situativen Auslöser auf. Bei Zwangsstörungen drängen sich die Gedanken gegen den Willen des Patienten auf. Die Sinnlosigkeit der Gedanken wird durch die Patienten regelmäßig erkannt. Sorgen und Befürchtungen im Rahmen der GAS werden jedoch meist als sinnvoll („Sorge ist Vorsorge“), wenn auch übertrieben wahrgenommen. Auch die Zwangsinhalte, wie Sauberkeit, Kontaminationsängste, sexuelle oder aggressive Fantasien, unterscheiden sich zu den alltäglichen Sorgeninhalten der Patienten mit einer GAS. (Plag et al. 2014) Aufgrund ähnlicher Symptome wie Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten ist die Abgrenzung zwischen der GAS und einer Major Depression erschwert. Wichtigstes Unterscheidungskriterium sind die zeitliche Richtung und die Inhalte der Gedanken. Die Gedanken depressiver Patienten drehen sich regelmäßig um vergangene Themen, Versagen und Verlust. Patienten mit einer GAS sehen sich eher

durch künftige Ereignisse bedroht (Plag und Hoyer 2019).

1.1.4.3. Komorbiditäten

Die Major Depression ist mit 60,9% die häufigste Komorbidität der GAS (Kessler et al. 2002). Bei 70% der Patienten treten die Angstsymptome vor den depressiven Symptomen auf (Angenendt et al. 2019). Suchterkrankungen (Alkohol, Medikamente, Drogen) können bei 25-40% der Patienten mit GAS auftreten (Moreno-Peral et al. 2014). Auch Cluster-C-Persönlichkeitsstörungen sind eine häufige Komorbidität der GAS. Dabei treten die ängstlich/vermeidenden sowie die zwanghaften Subtypen häufiger auf als der abhängige Subtyp (Friborg et al. 2013). Des Weiteren bestehen komorbide Zusammenhänge mit somatischen Erkrankungen. Vor allem besteht ein hohes kardiovaskuläres Risiko für GAS-Patienten. So treten koronare Ischämien, Herzinfarkte und der plötzliche Herztod gehäuft auf (Martens et al. 2010; Tully und Cosh 2013). Auch gastrointestinale Ulcera und chronische Schmerzsyndrome können als somatische Komorbiditäten vorkommen (Bandelow 2015).

1.1.5 Überblick Therapie

Therapieoptionen der ersten Wahl sind bei der GAS die Psychotherapie und die Pharmakotherapie. Im Rahmen einer Psychotherapie soll eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) (Empfehlungsgrad A) angeboten werden. Dabei soll sich der Therapeut an empirisch fundierten Behandlungsprotokollen orientieren (Expertenkonsens) (Bandelow et al. 2014). Etablierte Bausteine sind hierbei die Psychoedukation, die kognitive Umstrukturierung und die „Sorgenkonfrontation“ (Becker und Margraf 2007). Die Dauer der KVT sollte sich nach Schwere der Erkrankung, Komorbiditäten und psychosozialen Rahmenbedingungen richten und muss für jeden Patienten individuell geplant werden (Expertenkonsens). Als zusätzliches Therapiemodul kann das Erlernen von Entspannungstechniken angeboten werden. Kann eine KVT nicht angeboten oder ein Therapieerfolg nicht erzielt werden, sollte eine psychodynamische Psychotherapie (Empfehlungsgrad B) erwogen werden (Bandelow et al. 2014).

Bei der Pharmakotherapie haben sich Substanzen aus den Wirkstoffklassen der selektiven

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) als wirksam erwiesen. Diese stellen die Behandlungsoptionen der ersten Wahl dar (Plag und Hoyer 2019). Der Wirkeintritt dieser Medikamente erfolgt frühestens nach zwei Wochen. Unerwünschte Nebenwirkungen und Kontraindikationen müssen berücksichtigt werden (Bandelow et al. 2014). Als weitere Therapieoption steht das Antikonvulsivum Pregabalin zur Verfügung. Aufgrund seiner anxiolytischen und sedierenden Wirkung eignet es sich besonders für die Therapie von ausgeprägten Schlafstörungen (Plag et al. 2014). Die folgende Tabelle von Plag und Hoyer gibt eine Übersicht über die verschiedenen Psychopharmaka, die Dosierung sowie den Evidenzgrad der Empfehlung (A = „Soll“ Empfehlung, B = „Sollte“ Empfehlung, 0 = offene Empfehlung) laut aktueller S3-Leitlinie. Die Zulassung bezieht sich auf das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Plag und Hoyer 2019: 261).

Substanzen	Wirkstoffgruppe	Dosierung/Tag	Empfehlungsgrad	Zulassung
Escitalopram	SSRI	10-20 mg	A	ja
Paroxetin	SSRI	20-50 mg	A	ja
Venlafloxin retard	SSNRI	75-225 mg	A	ja
Duloxetin	SSNRI	60-120 mg	A	ja
Pregabalin	Kalziumkanal-Modulator	150-600 mg	B	ja
Opipramol	Trizyklisches Antidepressivum	50-300 mg	0	ja
Buspiron	Azapiron	15-60	0	nein

Tabelle 2: Pharmakotherapie der GAS, Quelle: Plag und Hoyer 2019: 261

Auch eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie kann bei Versagen der Monotherapie angeboten werden. Die Entscheidung, welche Therapie durchgeführt wird, soll den Präferenzen des Patienten und Verfügbarkeit dieser Therapie entsprechen (Bandelow et al. 2014).

1.1.6. Gesellschaftliche Folgen

Neben den persönlichen Einschränkungen der Patienten durch die unkontrollierbare Grübelneigung und Ruhelosigkeit müssen auch gesellschaftliche Folgen beleuchtet werden. Patienten suchen den Allgemeinmediziner häufig aufgrund der somatischen Korrelate der GAS auf (Angenendt et al. 2019). Durch Schilderung der im Vordergrund stehenden körperlichen Symptomatik steigt das Risiko für Fehldiagnosen und Fehltherapien. Unbehandelt verläuft die GAS meist chronisch (Plag und Hoyer 2019). Durch eine relativ häufige Nutzung von Institutionen des Gesundheitswesens, Kosten für Psychotherapie und Pharmakotherapie sowie krankheitsassoziierte Arbeitsausfälle und vorzeitige Berentung entstehen (in)direkte jährliche Kosten in Europa von mehr als 2800€ pro Patienten (Toghianian 2014).

1.2. Cortisol als neuroendokrines Korrelat von Stress

1.2.1. Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-System

Das Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-System (HPA-System: hypothalamus-pituitary-adrenal system) ist eines der zentralen Hormonsysteme im menschlichen Organismus. Es hat Einfluss auf Sexualfunktionen, Wachstum, Schilddrüsenfunktion, Blutdruckregulation, Nahrungsaufnahme und Stressregulation des Körpers. Im Nucleus paraventricularis (NPV) des Hypothalamus werden Releasing- und Inhibiting Hormone produziert, welche die Synthese und Freisetzung der Hormone aus dem Hypophysenvorderlappen, der Adenohypophyse steuern. Der Hypophysenhinterlappen, die Neurohypophyse, produziert das Antidiuretische Hormon (ADH) und Oxytocin. Beide Hormone unterliegen nicht der Kontrolle des HPA-Systems.

In der Adenohypophyse werden glandotrope Hormone produziert, welche wiederum an peripheren Drüsen eine Hormonausschüttung hervorrufen. Auch die Synthese und Sekretion der Glucocorticoide, zu denen Cortisol zählt, werden durch das HPA-System reguliert. Die zentrale Aktivierung der Cortisolausschüttung erfolgt durch das Corticotropin-Releasing Hormons (CRH) des Hypothalamus, welches in der Adenohypophyse die Spaltung von Proopiomelanocortin in das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das Melanozyten-stimulierende Hormon und Endorphine generiert. Das freigesetzte ACTH gelangt in den Blutkreislauf bindet in der Zona fascicularis der Nebennierenrinde an einen

spezifischen Rezeptor. Dadurch wird die Synthese der Glucocorticoide induziert. Die Regulation der Cortisolfreisetzung erfolgt über eine negative Rückkopplung, auch negativer Feedbackmechanismus genannt. Zentrale Glucocorticoidrezeptoren im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse messen die Plasmakonzentration des Cortisols und reduzieren die Ausschüttung von CRH und ACTH. Neben der Regulation des Cortisols unterliegen auch die Steuerung der Schilddrüsen- und Sexualhormone dem HPA-System. Da Interaktionen zwischen Glucocorticoiden und Sexualhormonen im weiteren Verlauf beschrieben werden, erfolgt eine kurze Übersicht über die komplexe Steuerung der Sexualhormone. Das im Hypothalamus gebildete Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) stimuliert in der Adenohypophyse die Freisetzung der Gonadotropine, das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH). Diese lassen in den endokrinen Geweben der Ovarien und der Testikel die jeweiligen Gameten reifen und stimulieren die Hormonproduktion von Östrogenen, Gestagenen und Androgenen. Die Sexualhormone unterhalten wiederum den Negativen- Feedbackmechanismus und inhibieren die Freisetzung von GnRH sowie den Gonadotropinen.

Alle glandotropen Hormone unterliegen einer komplexen circadianen Rhythmik, im Verlauf wird auf diese am Beispiel des Cortisols eingegangen. In der Adenohypophyse werden ebenfalls Nicht-glandotrope Hormone produziert. Sie wirken direkt auf das Effektororgan, ohne dort nochmals eine Hormonsynthese zu bewirken. Das Wachstumshormon Somatotropin (STH), auch Growth Hormon (GH) genannt, steigert die Zunahme von Bindegewebe, Knochen- und Muskelmasse. Prolactin hat Einfluss auf der Entwicklung der Brustdrüse in der Pubertät und in der Schwangerschaft, sowie die Milchproduktion (Paschke 2019).

1.2.2. Synthese und Funktion des Cortisols

Die Regulation der Cortisolsynthese unterliegt wie bereits dargestellt dem HPA-System. In der Zona fascicularis der Nebennierenrinde wird Cortisol durch mehrere Oxidationen und Hydroxylierungen aus dem Cholesterin gebildet. Nach der Sekretion ins Blut wird Cortisol zu 90% an das cortisolbindende Globulin (CGB) oder an Albumin gebunden und damit teilweise inaktiviert. Nur 10% bleiben proteinunabhängig und können aufgrund ihrer Lipophilie in die Zellen diffundieren und dort durch Bindung an spezifische Glucocorticoidrezeptoren im Zytosol und im Zellkern Veränderungen in der Translation bewirken. Jede Zelle besitzt diese Rezeptoren, daher ist die Wirkung von der

zellspezifischen Funktion abhängig. Die Hauptfunktion der Glucocorticoide liegt im Stoffwechsel. Es findet eine Bereitstellung von Energie für den Organismus statt. Cortisol erhöht den Blutzucker durch die Gluconeogenese, die Synthese von Glucose aus Aminosäuren in der Leber, und hemmt den Glucosetransport in die Zelle. Die für die Gluconeogenese benötigten Aminosäuren werden aus der Muskulatur, dem Bindegewebe und den Knochen gewonnen. Cortisol hat demnach eine katabole Wirkung im Proteinstoffwechsel und kann bei pathologisch erhöhter Sekretion zu Muskel-, Bindegewebs- und Knochenatrophie führen. Auf den Kohlenhydratstoffwechsel wirkt es anabol, der Blutzuckerspiegel im Plasma wird erhöht. Im Fettgewebe wird die Lipolyse durch Cortisol aktiviert. Es erfolgt eine Spaltung in freie Fettsäuren, die ebenfalls als Energiereserve fungieren. Bei hohen Glucocorticoidkonzentrationen sind Effekte auf den Mineralhaushalt nachgewiesen worden. Natrium wird in der Niere vermehrt retiniert und Kalium ausgeschieden. Aufgrund des erhöhten Natriumgehalts mit nachfolgender Wasserretention steigt das intravasale Volumen und somit der Blutdruck.

Cortisol wirkt ebenfalls auf das Immunsystem. Die Anzahl der eosinophilen und basophilen Lymphozyten sowie der Granulozyten wird durch eine Verringerung des Thymusgewebes und der Lymphknoten reduziert, die adäquate Immunantwort ist blockiert. Glucocorticoide haben einen negativen Effekt auf die Freisetzung und Wirkung von Zytokinen wie Interleukin (IL) 1 und 2 sowie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Dadurch wird die inflammatorische Reaktion des Organismus gehemmt.

Des Weiteren besitzen Glucocorticoide einen permissiven Effekt. Sie steigern die Wirkung anderer Signalsubstanzen, wie der Katecholamine. Auf diese wird im weiteren Verlauf gesondert eingegangen. Im zentralen Nervensystem (ZNS) erhöht Cortisol die Wahrnehmung von äußeren Reizen. Außerdem wird ein Effekt auf die emotionale Verarbeitung von Situationen vermutet (Paschke 2019).

Die Ausschüttung des Cortisols unterliegt einer circadianen Rhythmik. Die Sekretion steigt 30-45 Minuten nach dem Erwachen um 50-75% an, es handelt sich um die „Cortisolawakening-response“ (CAR) (Pruessner et al. 1997; Federenko et al. 2004). Zur Darstellung der CAR wird die erste Speichelsammlung unmittelbar nach dem Erwachen sowie mindesten alle 15 Minuten in der darauffolgenden Stunde empfohlen (Anderson und Wideman 2017). Unter Ruhebedingungen wird Cortisol für circa sechs Stunden freigesetzt, danach erfolgt eine relative Inaktivität des Systems. Aber auch externe Stimuli, wie Nahrungsaufnahme, psychische Belastung, akute und chronische Erkrankungen, körperliche Aktivität triggern eine Cortisolfreisetzung außerhalb der circadianen Rhythmik (Paschke 2019).

Cortisol spielt eine maßgebliche Rolle in der physiologischen Stressantwort. Es muss zwischen akutem und chronischem Stress unterschieden werden. So zeigten Herman und Mitarbeiter einen Anstieg des ACTHs und des Cortisols auf akute Stressoren wie Schmerz, Temperaturveränderungen, inflammatorische Signale und potentiell bedrohliche Stimuli wie Dunkelheit. Durch die o.g. Stoffwechselprozesse wird Glucose als Energieträger bereitgestellt, um eine adäquate Reaktion zu gewährleisten (Herman et al. 2003). Chronischer Stress führt vermutlich zunächst zu einer Aktivierung des HPA-Systems und somit zu einer erhöhten Freisetzung von Cortisol. Bei längeren Verläufen jedoch fallen die Cortisollevel unterhalb des Normbereiches. Als physiologische Ursache könnte der bereits beschriebene negative Feedbackmechanismus betrachtet werden (Miller et al. 2002). Eine Metaanalyse von Miller und Kollegen zeigte sowohl Hyper- als auch Hypocortisolismus als Folge von chronischem Stress. So ist die Reaktion des HPA-Systems als individuell zu bewerten (Miller et al. 2007).

1.2.3. Cortisol bei generalisierter Angststörung

Insgesamt besteht eine sehr heterogene Studienlage bezüglich der Aktivität des HPA-Systems bei Patienten mit einer GAS (Plag et al. 2013). Aufgrund der klinischen Symptomatik mit permanenten Sorgen und Grübeln wird eine chronische Stressreaktion bei den Patienten vermutet. Es ist deshalb möglich, dass dies zu einer Dysregulation des HPA-Systems mit Hyper- und Hypocortisolismus führt (Hellhammer et al. 2008). Die bisher diesbezüglich durchgeführten Studien kommen jedoch zu sehr uneinheitlichen Ergebnissen. Mantella und Kollegen konnten eine erhöhte Aktivität des HPA-Systems mit Hypercortisolismus zeigen. Bei Patienten mit einer GAS wurden im Vergleich zur gesunden Bevölkerung höhere Speichelcortisol (sC) Level, eine erhöhte CAR sowie ein erhöhter Cortisolanstieg im Tagesprofil nachgewiesen. Die Höhe des sC soll sogar mit der Schwere der Symptome vergesellschaftet sein (Mantella et al. 2008). Dahingegen zeigte sich in einer Studie von Steudte und Mitarbeitern eine um 50-60% verminderte Konzentration von Cortisol in den Haaren von GAS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Steudte et al. 2011). Der Nachweis von Cortisol in den Haaren kann die Cortisolsekretion über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten widerspiegeln (Kirschbaum et al. 2009). Des Weiteren wurde von einer reduzierten CAR bei Patienten mit einer GAS, die älter als 65 Jahre sind, berichtet (Hek et al. 2013).

1.3. α -Amylase als Surrogatparameter von Stress

1.3.1. Überblick vegetatives Nervensystem

Das vegetative Nervensystem, bestehend aus den antagonistisch wirksamen Komponenten Sympathikus und Parasympathikus, ist der nicht willkürlich zu beeinflussende Teil des menschlichen Nervensystems. Die Funktion liegt in der lebensnotwendigen Homöostase von Kreislauf, Atmung, Verdauung und Thermoregulation (Wagner 2019). Der Locus Coeruleus ist dabei der zentrale Organisator des Sympatikus. Er liegt in der Formatio reticularis, welches als neurophysiologisches Zentrum der Aufmerksamkeit gilt. Der 10. Hirnnerv, der Nervus Vagus, ist die zentrale Leitstruktur des Parasympathikus (Schwarz und Luo 2015). Anatomisch lassen sich Sympathikus und Parasympathikus in prä- und postganglionär unterteilen. Die Axone verlassen den Hirnstamm bzw. das Rückenmark und werden vor den Zielorganen synaptisch verschaltet. Als Transmitter fungiert bei beiden Komponenten präsynaptisch Acetylcholin (ACh). Postsynaptisch ist der parasympathische Transmitter ebenfalls ACh, sympathisch Noradrenalin. In den Synapsen befinden sich Adrenozeptoren (α - und β -Rezeptoren) und Cholinorezeptoren (nicotinerger und muskarinerger). Für die sympathischen Organeffekte fungieren die Adrenozeptoren. α 1-Rezeptoren befinden sich an der glatten Muskulatur der Blutgefäße und des Gastrointestinaltraktes (GIT), bei Aktivierung findet eine Vasokonstriktion statt. Damit steigt der Blutdruck, die Peristaltik des GIT wird reduziert und somit auch dessen Funktionalität. α 2-Rezeptoren sind in präsynaptischen Neuronen des ZNS zu finden. Sie fungieren bei Aktivierung als natürliche Inhibitoren des VNS, da die Transmitterausschüttung von ACh und Noradrenalin reduziert wird. β 1-Rezeptoren kommen an Herz und Niere vor. Die kardialen Aktivierungsmuster entsprechen einer Zunahme der Herzfrequenz, der Kontraktionskraft und der Erregbarkeit. Renal wird die Reninausschüttung angeregt, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird aktiviert. β 2-Rezeptoren finden sich an Bronchien, Gefäßen der Skelettmuskulatur und den Koronararterien, sowie an Leber und Pankreas. Bei Aktivierung erfolgt eine Bronchodilatation und eine Vasodilatation der Koronarien. Am Pankreas wird vermehrt Insulin freigesetzt und die Leber stellt vermehrt Glucose durch Glykogenolyse und Gluconeogenese bereit. β 3-Rezeptoren sind im braunen Fettgewebe zu finden. Dieses beim Erwachsenen rudimentär angelegte Gewebe dient der Thermogenese.

Das Nebennierenmark entspricht postganglionären Sympathikusfasern. Auf sympathische Stimulation werden zuvor synthetisierte Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet. Diese binden an den Adrenozeptoren der verschiedenen Organe und

Gewebe und lösen o.g. Reaktionen aus (Wagner 2019). Die Funktion des Sympathikus lässt sich mit dem „Fight or flight“ Modell erklären (Cannon 1914). Als Reaktion auf einen externen Stimulus oder eine stark ausgeprägte Emotion wird der Körper in Leistungsbereitschaft versetzt. Die Kontraktionskraft des Herzens und die Frequenz nehmen zu, über periphere Vasokonstriktion erhöht sich der Blutdruck, das Atemminutenvolumen (AMV) wird mit Hilfe bronchialer Dilatation gesteigert. Glucose wird als Energieträger bereitgestellt. Der Körper ist in der Lage, auf die Ursache der ausgelösten Stressreaktion schnell zu reagieren (Wagner 2019).

Gegensätzlich dazu ist der Parasympathikus in Ruhephase aktiv, „Rest and digest“ ist hier das leitende Motiv. Die parasympathische Signaltransduktion erfolgt mittels Cholinrezeptoren. Diese sind an der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur (nicotinerg) sowie am Myokard, glatter Muskulatur und Drüsen (muskarinerg) zu finden. Bei Aktivierung des Parasympathikus nimmt die kardiale Aktivität ab und die peripheren Gefäße dilatieren. Somit fällt das Herzminutenvolumen (HMV). Außerdem findet eine Bronchokonstriktion statt. Die Funktion des GIT steigt durch Zunahme der Peristaltik und Durchblutung (Wagner 2019).

1.3.2. Synthese und Funktion der α -Amylase

Die α -Amylase ist ein Verdauungsenzym des Kohlenhydratstoffwechsels. Polysaccharide wie Glykogen oder Stärke werden durch dieses Enzym zu Di- und Oligosacchariden hydrolysiert. Man unterscheidet sie nach dem Syntheseort: Die Speichel- α -Amylase (sAA) wird hauptsächlich in den Parotiden, aber auch in den submandibularen und sublingualen Speicheldrüsen der Mundhöhle produziert. Dieses auch als Ptyalin bezeichnete Enzym spielt aufgrund der geringen Aktivität nur eine untergeordnete Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Der Großteil der enzymatischen Spaltung der Polysaccharide findet im Duodenum durch die Pankreasamylase statt. Die entstehenden Di- und Oligosaccharide werden durch die Enzyme Lactase und Maltase zu Monosacchariden gespalten und über einen Natrium-Glucose-Symport in die Epithelzellen des Darms aufgenommen (Löffler und Mössner 2014). Die oralen Speicheldrüsen werden vegetativ innerviert und stellen eine Besonderheit der sonst antagonistisch wirkenden Systeme Sympathikus und Parasympathikus dar. Der in Ruhe- und Verdauungsphasen aktive Parasympathikus erhöht die Flussrate des Speichels, das Gesamtvolumen nimmt zu. Durch sympathische Innervation wird die Synthese und Freisetzung der sAA stimuliert.

Sympathikus und Parasympathikus wirken in diesem besonderen Gewebe synergistisch. Des Weiteren unterliegt die Synthese und Ausschüttung der sAA einer circadianen Rhythmik. Eine Stunde nach dem Erwachen ist die Ausschüttung der sAA am höchsten und nimmt im weiteren Tagesverlauf ab. Eine erneute Zunahme ist am späten Nachmittag oder Abend zu erwarten (Wagner 2019). Aufgrund der vegetativen Innervation der Speicheldrüse wird die sAA als Surrogatparameter für die Aktivität der VNS gewertet. Durch Aktivierung des Sympathikus nimmt die Konzentration der α -Amylase im Speichel zu. Damit reflektiert dieses Enzym die Aktivität des VNS (Nater und Rohleder 2009). Kritisiert wurde an diesem Zusammenhang, dass durch sympathische Innervation die Flussrate des Speichels abnehmen und im Verhältnis dazu die sAA nur erhöht erscheinen würde. Rohleder und Kollegen (2006) konnte zeigen, dass der Anstieg der sAA-Konzentration unabhängig von der Flussrate des Speichels ist.

Die Stimulation des VNS erfolgt durch externe Trigger, die Gefahr bedeuten könnten, aber auch durch emotionalen Stress. So steigt die Konzentration der sAA bei Probanden, welche den Trier Social Stress Test (TSST) absolvieren (Rohleder et al. 2004). Der TSST ist ein etabliertes Verfahren zur experimentellen Induktion von Stress und besteht aus einem fünfminütigen Vortrag für ein fiktives Bewerbungsgespräch sowie einer fünfminütigen Rechenaufgabe. Beide Aufgaben müssen vor, für dem Probanden unbekanntem Dritten, absolviert werden, die während der Aufgabe keinerlei (non-)verbales Feedback geben (Kirschbaum et al. 1993). In weiteren Verlauf ist der TSST modifiziert worden, beispielsweise für Gruppen (TSST-G) (van Dawans et al. 2011). Rohleder zeigte, dass sowohl sAA als auch sC, sowie kardiovaskuläre Faktoren (Herzfrequenz, HRV) während der beiden Aufgaben, also in der Phase des akuten psychischen Stresses, deutlich anstiegen (Rohleder et al. 2004).

1.3.3. α -Amylase bei generalisierter Angststörung

Angsterkrankungen werden mit einer erhöhten sympathischen Aktivität im Sinne einer vegetativen Dysregulation in Verbindung gebracht (Schuhmacher et al. 2013). Wie bereits im Abschnitt der Pathogenese beschrieben, besteht bei Patienten mit einer GAS eine verminderte HRV im Sinne einer erniedrigten Vagusaktivität (Chalmers et al. 2014). In einer Studie wurde neben weiteren Parametern die Entwicklung der sAA vor und nach Stressexposition bei Patienten mit einer GAS untersucht. Bereits die Ausgangswerte der sAA zeigten sich bei erkrankten Patienten höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Des

Weiteren wurde festgestellt, dass je höher die sAA Konzentrationen bei GAS-Patienten vor der Stressinduktion sind, desto geringer ist der Abfall nach Ende des Stressors. Damit zeigten diese Patienten eine eingeschränkte Stressreaktivität (Fisher et al. 2013). Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von Liu und Kollegen reproduziert. Es zeigte sich auch hier eine negative Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und der Reaktivität der sAA nach einem Stress-induzierenden Test. Ebenfalls wurde eine positive Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und der Konzentration der sAA in Ruhe beschrieben (Liu et al. 2020)

Diese Daten weisen auf eine Dysregulation des vegetativen Nervensystems bei Patienten mit einer GAS in Ruhe, sowie vor und nach Stressexpositionen hin (Fisher und Newman 2013; Liu et al. 2020).

1.4. Körperliche Aktivität

1.4.1. Körperliche Aktivität bei Gesunden

Sportliche Aktivität wird laut der „World Health Organization“ (WHO) mit mindestens 150 Minuten pro Woche moderater Aktivität oder 60-70 Minuten hochintensiver Aktivität empfohlen (WHO 2010). Regelmäßige körperliche Aktivität hat präventive Effekte auf die Entwicklung von Erkrankungen, die sich unter dem metabolischen Syndrom (Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertriglyzeridämie) zusammenfassen lassen (Wartburton 2006). Auch zeigt sich in der gesunden Durchschnittsbevölkerung ein reduziertes Angstepfinden (Ensari et al. 2015) und eine insgesamt bessere Stimmungslage durch regelmäßige sportliche Betätigung (Peluso und Guerra de Andrade 2005).

1.4.2. Effekte von körperlicher Aktivität auf Cortisol und α -Amylase als biologische Korrelate von Angsterkrankungen

Körperliche Betätigung aktiviert das neuroendokrine System (Hackney 2006). Sowohl das HPA-System also auch das VNS reagieren akut auf Sport als Stressor. Im VNS überwiegt dabei die sympathische Aktivität (Kiviniemi et al. 2017). Durch die Erregung beider Stresssysteme wird die notwendige physiologische Anpassung an den erhöhten Energiebedarf realisiert. Die Bereitstellung von Glucose erfolgt durch die o.g.

Stoffwechselprozesse (Paschke 2019; Wagner 2019). Durch den Sympathikus steigt das Herzzeitvolumen (HZV) und das Atemminutenvolumen (Mairböurl 2019). Des Weiteren verhindert das Cortisol eine Überreaktion des Immunsystems auf die durch Sport entstehenden Muskelschäden (Duclos und Tabarin 2016). Die Sekretion von Cortisol und α -Amylase ist circa 20 Minuten nach einer akuten körperlichen Belastung am höchsten (Chatterton et al. 1996; Paschke 2019). Um einen signifikanten Anstieg der neuroendokrinen Parameter zu generieren, muss eine individuelle Intensität der sportlichen Aktivität erreicht werden. Bei einer maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) von 50-60% steigen die Konzentrationen von Cortisol, Katecholaminen und α -Amylase im Blut an (Chatterton et al. 1996; Hackeney 2006; Hill 2008). Die VO_{2max} ist ein Parameter für die aerobe Energiebereitstellung bzw. die individuelle kardiorespiratorische Fitness (CRF) und wird in der Leistungsdiagnostik verwendet (Mairböurl 2019). Somit zeigt sich sowohl eine Aktivierung des VNS als auch des HPA-Systems als kurzzeitiger Effekt von körperlicher Aktivität, wenn eine bestimmte Intensität erreicht wird. Die Cortisolspiegel im Plasma fallen 120 Minuten nach körperlicher Aktivität auf die Ausgangswerte ab. Dies geschieht unabhängig von Dauer und Art der körperlichen Aktivität (Duclos und Tabarin 2016).

Die Studienlage bezüglich der Reagibilität des neuroendokrinen Systems als Langzeiteffekt bei dauerhafter sportlicher Aktivität ist weniger eindeutig. Das HPA-System zeigt bei regelmäßiger sportlicher Aktivität eine reduzierte Sensibilität der Hypophyse und der peripheren Gewebe für Cortisol. Somit wird eine dauerhaft katabole Wirkung des Cortisols auf den Organismus verhindert (Duclos und Tabarin 2016). Im Tiermodell zeigt sich im Hippocampus eine reduzierte Rezeptoraffinität für Cortisol nach körperlicher Aktivität (Droste et al. 2003). Dies scheint einen Schutz der Neuronen vor hohen Cortisolspiegeln darzustellen (Stranahan et al. 2007). Die basalen Cortisolwerte in Ruhephasen unterscheiden sich dabei nicht von denen untrainierter Individuen (Duclos 2001; Duclos und Tabarin 2016). Bei Stimulation des HPA-Systems, wie körperliche Aktivität oder Nahrungsaufnahme, zeigt sich eine reduzierte Cortisolreaktion bei Individuen mit hoher CRF (Duclos und Tabarin 2016). Kommt es zu einer exzessiven Sportintensität wie z.B. einem Marathon, können erniedrigte Cortisolkonzentrationen für 48 Stunden beobachtet werden (Bobbert et al. 2005). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass körperliche Aktivität das HPA-Systems moduliert. Diese Aussage wird durch eine Studie von Rimmele und Kollegen bestätigt. Hier absolvierten je 22 trainierte und untrainierte Männer den TSST. Dabei zeigen die Probanden mit einer hohen sportlichen Aktivität einen geringeren Anstieg von sC sowie der Herzfrequenz. In Fragebögen beschrieben sie weniger Stress-assoziierte psychologische- sowie Angst-assoziierte Symptome (Rimmele et al. 2007). Diese

Ergebnisse entsprechen der Anwendung der „cross-stressor adaption hypothesis“ auf das HPA-System und körperliche Aktivität. Die Hypothese, welche aus der Theorie des „Allgemeinen Adaptationssyndroms“ von Selye (1946) entwickelt wurde, besagt, dass durch dauerhafte Stimulation eines physiologischen Systems dieses auch für andere Reize weniger sensibel ist. Sothman und Kollegen wendeten die Hypothese für das HPA-System an und postulierten, dass Sport als positiver Stressor eine Anpassung dieses physiologischen Stresssystems bewirkt und dieses auch bei psychosozialen Stressoren eine reduzierte Reaktivität ausweist (Sothman et al. 1996). Diese Hypothese ist nicht eindeutig belegt und wird in der Literatur kritisch diskutiert (Gerber 2008).

Die Datenlage zur dauerhaften Veränderung der sAA durch körperliche Aktivität ist jedoch weniger umfangreich. Die generellen Langzeiteffekte von Sport auf das VNS sind durch eine Abnahme der Ruheherzfrequenz, einer höheren HRV und einem dauerhaft erniedrigten Blutdruck gekennzeichnet. Dies spricht für einen erhöhten parasympathischen Tonus in Ruhe (Hautala et al. 2003; Mairböurl 2019). Ob die „cross-stressor adaption hypothesis“ nach Sothman auch auf die sAA als Surrogatparameter des VNS anwendbar ist, ist ebenso nicht eindeutig geklärt. Wyss und Kollegen zeigten bei 302 gesunden Männern, dass die sAA vor und nach Absolvierung des TSST-G bei gut trainierten Probanden eine geringere Aktivität zeigte (Wyss et al. 2016). In einer Studie von Zschucke und Mitarbeitern, ähnlich der von Rimmele, zeigten sich jedoch keine Unterschiede der sAA bei Probanden mit verschiedenem Trainingsstatus vor Studienbeginn. Die Probanden, welche vor Teilnahme an einem Stress-induzierenden Test (Montreal Imaging Stress Task [MIST]) eine 30-minütige sportliche Intervention auf dem Laufband absolvierten, zeigten entsprechend der physiologischen Stressreaktion einen Anstieg der sAA. Nach Absolvierung des MIST zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen (Zschucke et al. 2015). In einer weiteren Studie wurden die sAA-Konzentrationen bei 15 männlichen Fußballspielern eines italienischen Erstligateams während der Saison sowie während der Ruhephasen im Urlaub untersucht. Es konnten keine signifikanten Assoziationen der sAA mit körperlichen Fitnessschwankungen beobachtet werden (Sanchis-Gomar et al. 2017).

1.4.3. Körperliche Aktivität bei Angsterkrankung

Körperliche Aktivität zeigt auch für die Prävalenz von psychischen Erkrankungen positive Effekte. So ist die Auftretenswahrscheinlichkeit für Angsterkrankungen bei Menschen mit

regelmäßiger sportlicher Betätigung erniedrigt (Petzold et al. 2016). In einer Metaanalyse von Stubbs und Kollegen wurde über die positiven Effekte von körperlicher Aktivität bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen berichtet (Stubbs et al. 2017). Für die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) wurden zwei Studien in dieser Metaanalyse dargestellt. Rosenbaum und Kollegen führten mit 81 Probanden eine zwölfwöchige Studie in zwei randomisierten Gruppen durch. Eine Kohorte erhielt „Usual care“, dies beinhaltete Psycho-, Gruppen- und Pharmakotherapie. Die andere Gruppe absolvierte zusätzlich dazu ein Lauftraining, welches dreimal pro Woche für je 30 Minuten stattfand. Probanden mit Sportintervention zeigten eine stärker reduzierte PTBS- und depressive Symptomatik (Rosenbaum et al. 2015). Powers und Mitarbeiter führten eine Pilotstudie mit neun PTBS Patienten durch, welche eine zwölfwöchigen Expositionstherapie mit und ohne zusätzliche Sportintervention erhielten. Diese Sportintervention beinhaltete ein 30-minütiges Laufbandtraining mit einer Intensität von 70% der altersabhängigen maximalen Herzfrequenz und wurde vor der Expositionstherapie durchgeführt. Die Gruppe mit Sportintervention zeigte eine deutliche Verbesserung der PTBS Symptomatik (Powers et al. 2015). Auch für Panikstörungen wurde in der Metaanalyse von Stubbs zwei Studien ausgewertet. Broocks und Kollegen führten eine dreiarmlige Studie mit 46 Probanden, welche an einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie litten, für zehn Wochen durch. Eine Gruppe erhielt eine Pharmakotherapie mit Clomipramine (112.5 mg/d), die zweite eine Placebomedikation und die dritte Gruppe absolvierte eine Sportintervention mittels Lauftraining, welches mit der Zeit an Intensität zunahm. Als Ergebnis zeigte sich eine starke Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik nach der Pharmakotherapie, aber auch die Sportintervention erwies sich gegenüber der Placebothherapie effektiver (Broocks 1998). In der zweiten Studie etablierten Gaudlitz und Mitarbeiter ein achtwöchiges Trainingsprogramm mit 47 Panikpatienten, welches eine vierwöchige KVT begleitete. Das Trainingsprogramm beinhaltete für 24 Probanden ein intensives Training auf dem Laufband mit einer VO_{2max} von 70% für jeweils 30 Minuten dreimal pro Woche. 23 Patienten der Kontrollgruppe absolvierten ein Aerobic Training mit niedriger Intensität im gleichen Zeitrahmen. Der anxiolytische Effekt war bei den Probanden, welche eine KVT in Kombination mit intensivem Training erhielten, ausgeprägter (Gaudlitz et al. 2015). Für die GAS wurde in dieser Metaanalyse eine Studie vorgestellt (Stubbs et al. 2017). Herring und Mitarbeiter etablierten zwei verschiedene Trainingsprogramme im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die keine sportliche Intervention erhielt. 30 weibliche Probandinnen wurden randomisiert. Die Trainingsprogramme fanden für sechs Wochen jeweils zweimal wöchentlich statt und beinhalteten in einer Gruppe Kräftigungsübungen mit

Gewichtstraining, sowie einfache Fitnessübungen in der anderen. Es zeigte sich eine reduzierte Sorgensymptomatik nach beiden Sportinterventionen gegenüber der Gruppe ohne körperliche Aktivität. Insgesamt ließ sich feststellen, dass das intensivere Training mit Kräftigungsübungen am effektivsten war (Herring et al. 2012). In der letzten vorgestellten Studie führten Merrom und Kollegen eine zweiarmige Studie mit insgesamt 74 Probanden durch, bei denen eine GAS, soziale Phobie oder Panikstörung diagnostiziert war. Beide Kohorten absolvierten eine KVT als Gruppentherapie. Ein Teil erhielt zusätzlich eine Schulung mit Krankheitsedukation, der andere betrieb ein tägliches Laufprogramm zu Hause. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der störungsspezifischen Symptome (Angst, Depression, Stress) bei der Sportgruppe (Merrom et al. 2008). In allen sechs Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Angstsymptomatik in einer mittleren Effektstärke durch zusätzliche oder alleinige Sportintervention. Über den Einfluss von Dauer, Häufigkeit und Intensität der sportlichen Aktivität konnte keine Aussage getroffen werden (Stubbs et al. 2017). Auch für Depressionen wurde in einem kürzlich veröffentlichten Review ein Vorteil der Kombination aus KVT und körperlicher Aktivität gegenüber alleiniger KVT gezeigt (Bourbeau et al. 2020). Der Effekt der Intensität von Sportprogrammen wurde in einer Metaanalyse von Aylett und Kollegen betrachtet. In 15 Studien mit insgesamt 675 Patienten mit diagnostizierten Angsterkrankungen oder erhöhter Angstsymptomatik wurden Aerobicübungen mit Wartelistenplätze sowie Sportinterventionen mit niedriger und hoher Intensität miteinander vergleichen. Es zeigte sich, dass körperliche Aktivität eine signifikante Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik gegenüber der Warteliste aufweist. Zudem waren Sportinterventionen mit hoher Intensität am effektivsten. Auch ließ sich der anxiolytische Effekt der intensiven Programme über mehrere Monate nachweisen (Aylett et al. 2018). Diese Aussagen lässt sich ebenfalls für die Depression treffen. Korman und Mitarbeiter untersuchten in einer Metaanalyse neun Studien mit insgesamt 366 Patienten, welche zum Teil ein hochintensives Intervalltraining (HIIT) absolvierten (Korman et al. 2019). HIIT ist ein potentes Training, in dem kurze Einheiten mit hoher Intensität für sechs Sekunden bis vier Minuten absolviert werden. Darauf folgen kurze Erholungsphasen von zehn Sekunden bis fünf Minuten (Batacan et al. 2017). HIIT zeigt eine deutlich verbesserte CRF gegenüber herkömmlichen Sportinterventionen (Gibala et al. 2006). Korman und Kollegen untersuchten HIIT auf die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effekte für Patienten mit Depression und psychotischen Erkrankungen. Bezüglich der Durchführbarkeit beschrieb Korman keine Unterschiede zu moderaten Sportprogrammen (Korman et al. 2019). Um die Sicherheit des Trainings zu gewährleisten, sollten Probanden vor Studienbeginn auf somatische Erkrankungen wie KHK und Diabetes mellitus untersucht, bzw. bei bereits

diagnostizierten somatischen Erkrankungen möglichen Therapieoptimierungen vorgenommen werden (Weston et al. 2014). HIIT zeigt eine signifikante Besserung von depressiver Stimmung gegenüber Sportinterventionen mit moderater Intensität (Korman et al. 2019). Aufgrund dieser Ergebnisse absolvierten zwölf Panikpatienten in einer Pilotstudie von Plag und Kollegen ein hochintensives Intervalltraining. Dieses beinhaltet kurze Einheiten mit (sub)maximaler körperlicher Belastung im Bereich einer VO_{2max} von 77-95%, gefolgt von kurzen Erholungsphasen mit niedriger Intensität. Alle Patienten konnten das HIIT körperlich gut durchführen, es gab keinen Trainingsabbruch. Die klinische Symptomatik der Probanden verbesserte sich deutlich (Plag et al. 2019).

Für die GAS ist die Datenlage bezüglich Sportinterventionen und deren Intensität noch reduziert. So wurde die Idee einer Pilotstudie mit GAS-Patienten entwickelt, welche ein intensives Training mit einer VO_{2max} von mindestens 70% im Vergleich zu einfachen Fitnessübungen absolvieren sollen. Für das Erreichen dieser Leistungsintensität in einem kurzen Zeitraum wurde ein hochintensives Intervalltraining wie bei Plag und Kollegen ausgewählt. Das Outcome wurde anhand von klinischen, neuroendokrinen und neurophysiologischen Daten beurteilt. Die vorliegende Arbeit hat die Entwicklung der neuroendokrinen Parameter sC und sAA bewertet. Die Hypothese für die neuroendokrinen Daten beinhaltet die Reduktion von sC und sAA nach sechs Einheiten HIIT bei Patienten mit einer GAS.

2. Methoden

2.1. Teilnehmer

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte primär über die Spezialambulanz für Angsterkrankungen der Charité. Die Studie wurde auf der Homepage der Spezialambulanz vorgestellt, interessierte Patienten konnten telefonischen Kontakt aufnehmen. Des Weiteren wurde die Teilnahme an der Studie Patienten mit einer generalisierten Angststörung angeboten, die sich bereits in der Spezialambulanz in Behandlung befanden, jedoch noch eine signifikante Restsymptomatik aufwiesen.

Die Einschlusskriterien umfassten die Diagnose einer GAS gemäß DSM-5 sowie ausreichende kommunikative Fähigkeiten für die Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Die Patienten mussten nach einer umfangreichen Aufklärung schriftlich in die Studie einwilligen. Da die Studie aufgrund der Diagnostik und Interventionstermine für die Teilnehmer einen relativ hohen zeitlichen Aufwand bedeutete, mussten die Bereitschaft und die zeitliche Kapazität zur regelmäßigen Therapieteilnahme vorhanden sein.

Als Ausschlusskriterien wurden das Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten (Schizophrenie, Suchterkrankungen, schwere Depression, akute Suizidalität, Substanzmissbrauch und Borderline Persönlichkeitsstörungen) festgelegt. Diese wurden anhand des „Mini-International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.) semi-strukturiert evaluiert (Sheehan et al. 1998). Die GAS stand als führende Diagnose im Vordergrund. Auch Patienten mit einer anamnestisch eruierbaren somatischen Erkrankung des ZNS (Epilepsie, Hirntumore und Enzephalitis) wurden ausgeschlossen. Patienten, die eine bekannte oder in der sportmedizinischen Untersuchung neu aufgetretene Kontraindikation für das Ausdauertraining in Sinne einer kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankung aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Der Beginn oder die Veränderung einer anxiolytischen Pharmakotherapie in den vergangenen vier Wochen vor Beginn des aktiven Studienzeitraums stellte ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Des Weiteren durften die Patienten sich während der Studie nicht in psychotherapeutischer Behandlung befinden.

Im Rahmen einer erweiterten Diagnostik wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung von hämatologischen, hepatischen und renalen Parametern durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine toxikologische Untersuchung des Urins, um den Einfluss von Substanzen auf die Angstsymptomatik auszuschließen.

2.2. Studiendesign und Prozedere

Die Studie wurde im Rahmen eines randomisiert-kontrollierten Designs mit zwei Gruppen (Intervention und Kontrolle) durchgeführt. Die Intervention stellte ein HIIT dar, die Kontrolle ein aerobes Training geringerer Intensität. Es fand ebenfalls eine Verblindung des Studienleiters durch Unkenntnis der Randomisierung in die jeweiligen Gruppen statt. Die Patienten wurden bezüglich der Hypothese verblindet. Ihnen wurde mitgeteilt, dass die Effekte beider Sportprogramme miteinander verglichen werden. Die Studie beinhaltete drei Untersuchungszeitpunkte: Vor Beginn des Trainings (Hauptuntersuchung 1 [HU-1]), nach Beendigung des Trainings (Hauptuntersuchung 2 [HU-2]) und 18 Tage nach HU-2 (Hauptuntersuchung 3 [HU-3]). Zu jedem dieser drei Untersuchungszeitpunkte wurde ein sC- und sAA-Tagesprofil bestimmt (siehe Abb.1 Studienablauf). Darüber hinaus erfolgte eine Beurteilung der klinischen Symptomatik anhand etablierter und valider Fragebögen. Zusätzlich wurde jeweils ein Elektroenzephalogramm (EEG) angefertigt, um Korrelate der zentralen Informationsverarbeitung zu erfassen. Diese klinischen und elektroenzephalographischen Befunde sind Gegenstand anderer Promotionsvorhaben und werden daher im Folgenden nicht weiter ausgeführt.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte computergestützt unter Verwendung der etablierten Randomisierungssoftware Minimpy (Saghaei und Saghaei 2011) und wurde durch vier Mitglieder des Studienteams durchgeführt. Eine Stratifizierung der Patienten erfolgte in Bezug auf Alter, Geschlecht und Schweregrad der GAS. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand eines etablierten psychiatrischen Fragebogens, dem bereits erwähnten PSWQ, festgelegt. Die Einteilung erfolgt nach Punktzahl (16-39 Punkte: „low worry“, 40-59 Punkte: „moderate worry“, 60-80 Punkte: „high worry“) (Meyer et al. 1990).

Die Studie wurde durch die Arbeitsgruppe für Angsterkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte, entwickelt und durchgeführt. Die Prüfung erfolgte durch die Ethikkommission der Charité (Registrierungsnummer: EA1/192/14) und es fand eine Registrierung im internationalen Studienregister statt (ClinicalTrials; Identifizierungsnummer: NCT02662803). Die Patientenrekrutierung sowie Durchführung der Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von drei Jahren (Dezember 2015 bis Juni 2018).

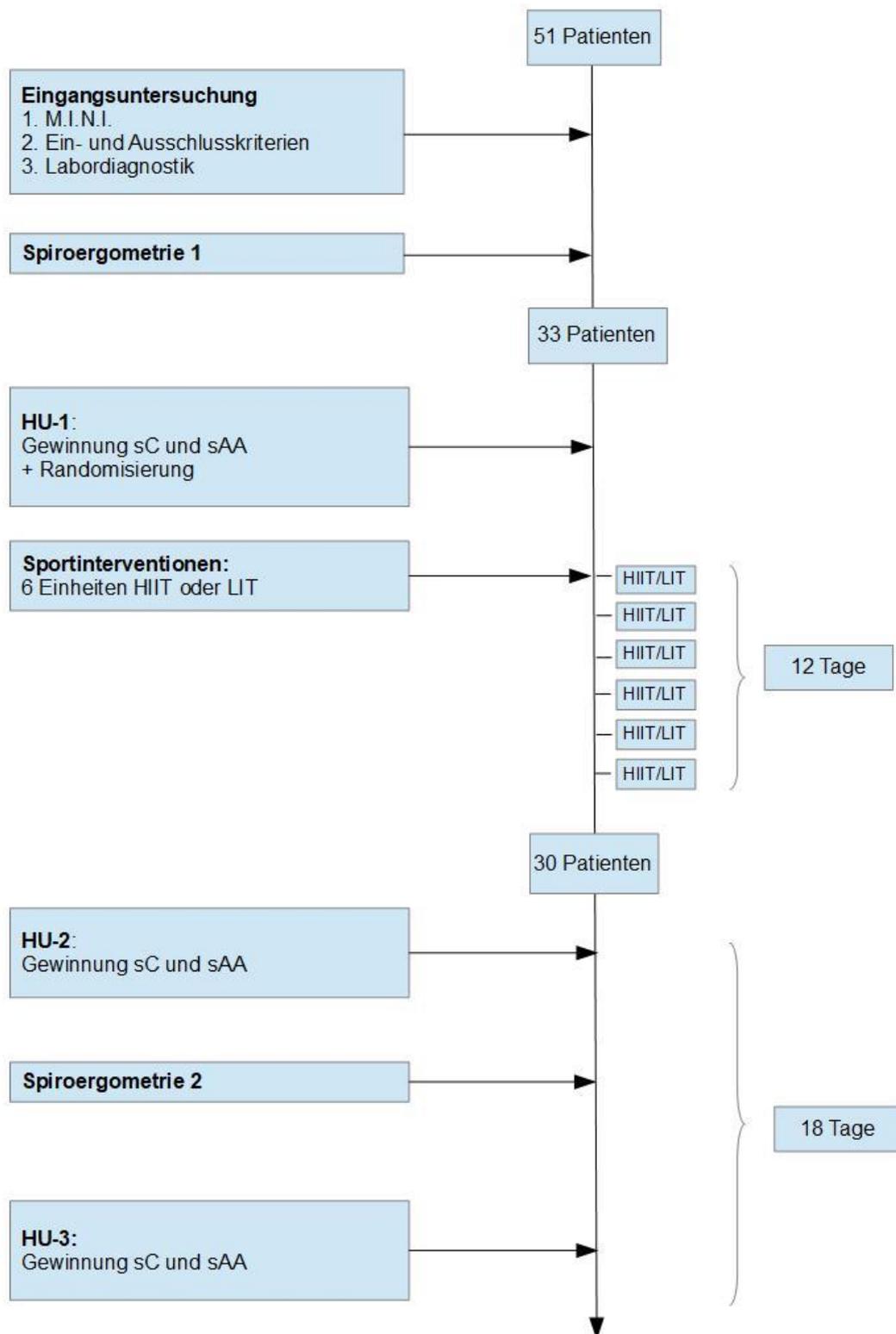


Abbildung 1: Studienablauf

2.2.1. Sportmedizinische Untersuchung

Vor Beginn der Trainingsphase wurde bei allen Patienten eine sportmedizinische Untersuchung in der Abteilung für Sportmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt. Ziel war es, den Trainingsbereich der Studienteilnehmer zu bestimmen sowie etwaig bestehende kardiopulmonale Erkrankungen auszuschließen, die einer (intensiven) körperlichen Aktivität entgegenstehen können. Zur HU-2 wurde eine zweite sportmedizinische Untersuchung durchgeführt, um eine mögliche trainingsinduzierte Verbesserung der CRF festzustellen.

Die Untersuchung erfolgte als Spiroergometrie mit kontinuierlicher elektrokardiographischer (EKG) Überwachung. Die Wattzahl des Spiroergometers (Ergoselect 100k, Ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) startet bei 50 W und wurde alle drei Minuten um je 50 Watt erhöht. Zur Beurteilung der anaeroben Schwelle wurde am Ende jeder Belastungsstufe Kapillarblut aus den Ohrläppchen entnommen, um die Laktatkonzentration im Blut zu messen. Die Umstellung des Stoffwechsels in den anaeroben Bereich wurde mittels Anstieges der Laktatkonzentration um 1,5 mmol/l festgelegt. Es fand ebenfalls eine oszillometrische Messung des Blutdrucks statt. Als allgemein anerkannte Messgröße der CRF wurde die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max} in ml/min/kg) in Relation zum Körpergewicht erhoben. Dies entspricht den aktuellen Richtlinien des „American College of Sports Medicine“ von 2014 (Pescatello et al. 2014). Die Untersuchung wurde bis zum Erreichen der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit gesteigert. Diese wird anhand der „ VO_{2max} (Männer: > 35ml/kg/min, Frauen: >30ml/kg/min), dem Laktatwert (>9mmol/l) und der vermuteten maximalen Herzfrequenz ($208 - 0,7 \times \text{Alter}$)“ festgelegt (Löllgen und Leyk 2018: 414). Außerdem konnten die Patienten bei subjektiver Erschöpfung die Spiroergometrie beenden. Die objektiven Abbruchkriterien entsprachen den Regeln eines Belastung-EKG: „Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel, ischämische Veränderungen im EKG (ST-Streckensenkungen >0,3 mV, ST-Streckenhebungen >0,1 mV), Herzrhythmusstörungen (anhaltende ventrikuläre Tachykardien >30 Sekunden, polymorphe Extrasystolen, Couplets, Salven, supraventrikuläre Tachykardien, Bradyarrhythmien), hypertensive Fehlregulation (systolisch >230 mmHg, diastolisch >115 mmHg), Blutdruckanstieg > 10mmHg mit Ischämiezeichen oder fehlender Frequenzanstieg“ (Herold 2020: 242).

2.2.2 Hochintensives Intervalltraining (HIIT)

Nach Durchführung der sportmedizinischen Untersuchung konnte bei jedem Patienten individuell die (sub)maximale Herzaktivität einer Wattzahl zugeordnet werden. Der Aufbau der HIIT-Einheiten orientierte sich an den Empfehlungen von Gillen und Gibala (2014). Zu Beginn absolvierte jeder Patient eine fünfminütige Aufwärmphase auf dem Fahrradergometer mit 50 Watt. Anschließend wurde ein zwanzigminütiges Training mit wechselnden Intensitäten, im Sinne einer Veränderung der Wattzahl für je eine Minute, durchgeführt. Dabei wurde die Herzfrequenz mit einem Pulsgurt (V800 Polar Electro Oy, Finnland) gemessen. Die Patienten mussten eine Drehzahl von 60 bis 80 Umdrehungen pro Minute einhalten. Die Drehzahl und Herzfrequenz wurde vom Studienpersonal kontrolliert. Für die hochintensive Phase wurde eine Wattzahl entsprechend der maximalen Herzfrequenz in der sportmedizinischen Untersuchung ausgewählt. Die Variabilität der Herzfrequenz sollte in der hochintensiven Phase des Trainings zwischen 77-95% der maximalen Herzfrequenz liegen. Bei Bedarf ließ sich die Wattzahl entsprechend der Herzfrequenz adaptieren. Ursachen für die Notwendigkeit von Adaptierungen waren ein längerer Zeitraum zwischen der sportmedizinischen Untersuchung und dem Trainingsbeginn, beispielsweise durch Urlaub oder Erkrankungen, sowie temperaturabhängige körperliche Leistungsfähigkeit oder schlechte Performance bei der Spiroergometrie.

Nach dem zwanzigminütigen Training mit dem Wechsel zwischen je einer Minute der hochintensiven Phase und einer Minute Entspannung bei 30 Watt, folgte eine „cool-down“ Phase mit 50 Watt für fünf Minuten. Diese wurde individuell verlängert, bis sich die Herzfrequenz annähernd auf den Ausgangswert reduziert hatte. Das Training wurde in Räumlichkeiten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité am Campus Mitte durchgeführt. Das Training wurde für jeden Patienten zu einer gemeinsam festgelegten Tageszeit durchgeführt.

2.2.3 Training der Kontrollgruppe (LIT)

Das Training der Kontrollgruppe wurde als „low intensity training“ (LIT) durchgeführt. Der zeitliche Aufbau entsprach dem HIIT. Begonnen wurde mit einer fünfminütigen Erwärmungsphase, welche das „Ausstreichen“ aller Extremitäten von proximal nach distal beinhaltete. Daran schloss sich das zwanzigminütige Haupttraining an. Dieses bestand aus

Dehnung des Schulter- Nackenbereiches, der Wirbelsäule und der Beine sowie aus verschiedenen Yoga- und Pilates-Figuren. Diese Trainingseinheit orientierte sich an dem Kontrolltraining der bereits vorgestellten Studie von Gaudlitz (2015). Die „cool-down“ Phase betrug analog zum HIIT fünf Minuten und beinhaltete Atemübungen. Insgesamt wurden in diesem Training viele Positionswechsel eingebaut, um einen Entspannungszustand des Probanden zu vermeiden. Des Weiteren wurde, wie beim HIIT, die Herzfrequenz mittels Pulsgurt (V800 Polar Electro Oy, Finnland) gemessen, um eine Belastungsintensität unterhalb von 77% der maximalen Herzfrequenz zu gewährleisten. Das Training wurde ebenfalls in den Räumlichkeiten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité am Campus Mitte durchgeführt. Das Training wurde für jeden Patienten zu einer gemeinsam festgelegten Tageszeit durchgeführt.

2.3. Parameter des Stresssystems: Cortisol und α -Amylase

2.3.1. Gewinnung und Aufbereitung der Speichelproben

Zur Gewinnung des Speichels wurden Salivetten® der Firma Sarstedt an die Patienten ausgegeben. Die Salivette® besteht aus zwei Plastikröhrchen, die ineinandergeschoben werden können. Ein Röhrchen enthält die Saugrolle, die den Speichel des Patienten in der Mundhöhle aufnimmt. Die folgende Grafik zeigt den genauen Aufbau einer Salivette® (siehe Abb. 2).



Abbildung 2: Aufbau Salivette®

Bildquelle: <https://www.medicaexpo.de/prod/sarstedt/product-69921-585981.html>

Die Vorteile der Verwendung von Salivetten® ist die einfache, nicht invasive Handhabung und die damit verbundene selbstständige Nutzung der Probanden. Diese können den Gebrauch der Salivetten® in den Alltag integrieren. Somit lässt sich ein individuell authentisches Tagesprofil ohne Unterstützung von medizinischem Studienpersonal erstellen (Schuhmacher et al. 2013). Zudem findet keine Kontamination des Probanden mit Speichel statt; die Nutzung der Salivetten® ist als hygienisch beschrieben, was sich positiv auf die Adhärenz auswirkt (Rohleder et al. 2008). Durch zahlreiche Studien konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Salivetten® valide und reproduzierbare Befunde in Bezug auf neuroendokrine Parameter erzielt werden können (Rohleder et al. 2008).

Wie im Studienablauf (Abb. 1) dargestellt, wurde der Speichel an drei Zeitpunkten gewonnen. Die erste Messung erfolgte vor dem Training, die zweite mindestens 24 Stunden nach dem letzten Training und die dritte nach 18-tägiger Pause. Diese Zeitpunkte wurden bewusst mit mindestens 24-stündiger Pause nach den Trainingseinheiten gewählt, um einen akuten Einfluss von Sport als Stressor auf beide Stresssysteme zu vermeiden. Da sowohl das sC als auch die sAA einer circadianen Rhythmik unterliegt, wurde ein Tagesprofil der

Probanden erstellt. Die Messzeitpunkte an den jeweiligen Tagen wurden um 8, 12, 16, 20 und 22 Uhr festgelegt.

Um eine möglichst standardisierte Probengewinnung zu gewährleisten, wurde den Probanden ein Informationsblatt mit Hinweisen zur Anwendung der Salivetten® ausgehändigt. Der Proband sollte zur festgelegten Uhrzeit die Saugrolle entnehmen und diese in die Wangentasche legen. Für circa eine Minute sollte die Saugrolle im Mund leicht bewegt, Kaubewegungen allerdings vermieden werden. Nachdem die Saugrolle mit Speichel getränkt ist, sollte sie zurück in das vorgesehene Röhrchen gelegt werden. Dieses wird wiederum in das Salivettenröhrchen geschoben und dann luftdicht mit dem Deckel verschlossen. Auf dem Informationsblatt wurden ebenfalls Anweisungen vor der Nutzung der Salivetten® sowie zur Lagerung dokumentiert und auch nochmals gesondert mit dem Probanden besprochen. So sollte am Tag der Probengewinnung kein extremer Stress oder ein besonderes Ereignis geplant sein. Nahrungsmittel oder Getränke sollten 30 Minuten vor der Verwendung der Salivetten® nicht mehr konsumiert werden. Des Weiteren erfolgte der Hinweis, dass die Wattestäbchen auf keinen Fall mit Blut verunreinigt werden sollten. Ebenso sollte in dieser Zeitspanne auf das Zähneputzen verzichtet werden. In der 18-tägigen Phase zwischen HU-2 und HU-3 sollte das Training nicht selbständig fortgesetzt werden. Bis zur zeitnahen Abgabe, meist am folgenden Tag, wurden die Probanden gebeten, die Proben im Kühlschrank zu lagern. Die Stabilität der Stressparameter ist für diesen kurzen Zeitraum gewährleistet. Die Konzentration von sC nimmt in unzentrifugierten Proben bei einer Lagerung von 4°C nach circa sieben Tagen ab (Gröschl et al. 2001). Die Konzentration der sAA ist bei Temperaturen von bis zu 37°C für drei Wochen stabil (Decaro 2008). Nach der Abgabe an das Studienpersonal wurden die Speichelproben in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité am Campus Mitte bei 3000 Umdrehungen für 5 Minuten zentrifugiert und bei mindestens -20°C eingefroren, bis die biochemische Analyse der gesammelten Proben erfolgte.

2.3.2. Biochemische Analyse

Die biochemische Analyse wurde an der TU Dresden im Institut für Biopsychologie, welches von Prof. Dr. rer. nat. Clemens Kirschbaum geleitet wird, durchgeführt. Die Messung des sC erfolgte durch die Verwendung eines Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA, IBL, Hamburg, Deutschland). Dabei dienen goldbeschichtete Glaschips als organische Photodetektoren. An diesen sind Anti-Cortisol-Antikörper angeheftet, die bei Kontakt mit

Cortisol die chemilumineszierende Reaktion einleiten. Der linearen Nachweisbereich liegt zwischen 0,1ng/ml und 175ng/ml. Die Nachweisgrenze liegt bei 80pg/ml (Pires und Dong 2014).

Die Messung der sAA erfolgte mittels Enzymkinetik. In vorgefertigten Enzymkits, wie das Cobas System (Roche, Basel, Schweiz), sind als Substrat 4,6-Ethyliden-G7-p-Nitrophenol und als Hilfsenzym α -Glucosidase enthalten. Die sAA der zu untersuchenden Probe spaltet gemeinsam mit der α -Glucosidase das Substrat während mehreren enzymatischen Reaktionen bei einer Temperatur von 37°C und einem pH von 7,15 in p-Nitrophenol (PNP) und Glucose. Da PNP Licht bei einer Wellenlänge von 405nm absorbiert, kann photometrisch die Menge des PNP bestimmt werden. Je mehr α -Amylase in der Speichelprobe vorhanden ist, desto mehr Substrat wird in einem bestimmten Zeitraum in PNP gespalten und photometrisch gemessen (Rohleder und Nater 2008).

2.4. Statistische Analyse

Um die Entwicklung des sC und der sAA zwischen HU-1, -2 und -3 im Tagesprofil darzustellen, wurden je fünf tägliche Messungen (8, 12, 16, 20, 22 Uhr) durchgeführt. Um diese Menge an Daten miteinander vergleichen zu können, wurde die „Area under the curve“ (AUC) zu den drei Messungszeiträumen für sC und sAA berechnet. Durch die AUC lässt sich die hohe Anzahl an Daten ohne Verluste komprimieren und vereinfacht somit die statistische Analyse (Pruessner et al. 2003). Nach einem Paper von Pruessner und Kollegen wurde die Formel der „Area under the curve with respect to the ground“ (AUC_G) verwendet. Diese eignet sich für die Darstellung der Hormonkonzentrationen im Tagesprofil und lautet wie folgt:

$$AUC_G = ((m_2 + m_1) \times t_1)/2 + ((m_3 + m_2) \times t_2) /2 + ((m_4 + m_3) \times t_3)/2 + ((m_5 + m_4) \times t_4)/2$$

Dabei entspricht m in dieser Formel der Uhrzeit der Hormonmessung und t dem Abstand zwischen den Messzeitpunkten (Pruessner et al. 2003).

Um Unterschiede der AUC innerhalb der jeweiligen Gruppen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festzustellen, wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Für die Darstellung der Unterschiede der AUC zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Um die Entwicklung der AUC innerhalb der beiden Gruppen über den zeitlichen Verlauf vergleichen

zu können, wurde eine Varianzanalyse („Analysis of Variance“ [ANOVA]) durchgeführt. Als Gruppen wurden HIIT (= Interventionsgruppe) und LIT (= Kontrollgruppe) festgelegt. Als Messzeitpunkte wurden die drei Hauptuntersuchungen definiert. Auch die Entwicklung der CRF (VO_{2max} in ml/min/kg) wurde mittels ANOVA erstellt. Die Sphärizität wurde mittels Mauchley Test analysiert. Die Greenhouse Geisser Korrektur wurde bei Verletzung der Sphärizität eingesetzt. Die statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert kleiner 0,05 festgelegt. Die Adjustierung eines möglichen Signifikanzniveaus wurde mittels Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die möglichen Effektstärken wurden als partielles Eta Quadrat (ηp^2) angegeben und mittels „Cohen´s d“ berechnet. Die Wertebereiche für kleine Effekt beginnt ab 0,01, für mittlere Effekte ab 0,06 und große Effekte ab 0,14.

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm „SPSS Statistics 26“ für Microsoft Windows durchgeführt (SPSS Institute, Chicago, USA). Für die graphische Darstellung wurde das Programm „Prism 8“ von Graph Pad verwendet (GraphPad Software, San Diego, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Teilnehmer

Insgesamt wurden 51 Probanden für die Studie gescreent. 18 Patienten wurden vor der Randomisierung ausgeschlossen. Zwölf davon zeigten nach der Aufklärung kein Interesse an der Studienteilnahme. Drei Patienten litten an bestehende oder in der sportmedizinischen Untersuchung neu diagnostizierten somatischen Erkrankungen, die eine Kontraindikation in Bezug auf ein intensives Sportprogramm darstellten. Aufgrund eines regelmäßigen Gebrauchs von sedierenden Medikamenten wurden zwei Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ein Patient konnte den zeitlichen Anforderungen der Studie nicht gerecht werden.

Somit absolvierten 33 Patienten die Intervention, davon 24 Frauen und neun Männer. In der HIIT Gruppe nahmen 13 Frauen und vier Männer teil, in der LIT Gruppe elf Frauen und fünf Männer. Das Durchschnittsalter betrug in der HIIT Gruppe 40,2 Jahre, in der LIT Gruppe 41,9 Jahre. Der durchschnittliche PSWQ Wert betrug in der HIIT Gruppe 60,7 Punkte, in der LIT Gruppe 61,8 Punkte und lag damit über dem Grenzwert für „high worrier“ (Meyer et al. 1990; Plag et al. 2020). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen bezüglich Geschlechte ($p=0,71$), Alter ($p=0,68$) und Schweregrad der Erkrankung ($p=0,74$) (Plag et al. 2020). Die klinischen und neuroendokrinen Parameter der Kohorte am Studienbeginn sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tab. 3). Einzelne Probenverluste sind unter N dargestellt.

Insgesamt beendeten vier Patienten nach Abschluss des Trainings die Studie vorzeitig. Dies entspricht einer Drop-out Rate von 12,1%. In der HIIT-Gruppe brachen zwei Teilnehmer die Studie aus persönlichen Gründen ab, ein Patient zeigte kein weiteres Interesse an der vollständigen Absolvierung der Studie. Bezogen auf die Intervention liegt die Drop-out Rate bei 17,6%. In der LIT-Gruppe beendete ein Teilnehmer die Studie aus mangelndem Interesse vor Absolvierung der HU-3. Damit ergibt sich eine Drop-out Rate von 6,2%.

Die Adhärenz innerhalb der HIIT-Gruppe betrug somit 82%, die in der LIT-Gruppe 94%. Einen Überblick über den Patientenfluss bietet die folgende Abb. 3.

Parameter	Alle			HIIT			LIT		
	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N
Alter	41,03	12,23	33	40,18	12,24	17	41,94	12,62	16
PSWQ	61,3	9,42	33	60,76	10,82	17	61,88	7,99	16
BMI	23,05	3,29	33	23,02	2,53	17	23,08	4,02	16
VO _{2max}	32,2	6,65	33	33,4	7,14	17	30,94	6,05	16
sC HU-1									
8 Uhr	28,88	19,3	33	31,02	16,05	17	26,87	22,29	16
12 Uhr	12,94	11,16	33	14,73	15,23	17	11,26	5,25	16
16 Uhr	9,55	5,31	33	9,09	5,89	17	9,97	4,88	16
20 Uhr	4,81	3,57	33	3,6	2,49	17	5,93	4,11	16
22 Uhr	2,68	1,55	32	2,68	1,94	17	2,67	1,11	15
sAA HU-1									
8 Uhr	90,31	74,09	32	90,04	84,37	16	90,55	66,97	16
12 Uhr	135,53	85,86	33	121,98	63,48	17	148,15	103,19	16
16 Uhr	141,63	89,58	33	149,46	94,66	17	134,33	87,23	16
20 Uhr	129,11	73,06	33	112,7	55,96	17	144,43	85,13	16
22 Uhr	122,74	90,5	32	109,93	60,28	17	135,55	114,11	15

Tabelle 3: Klinische und endokrinologische Parameter am Studienbeginn

M= Mittelwert

SD= Standardabweichung

N= Anzahl der Probanden

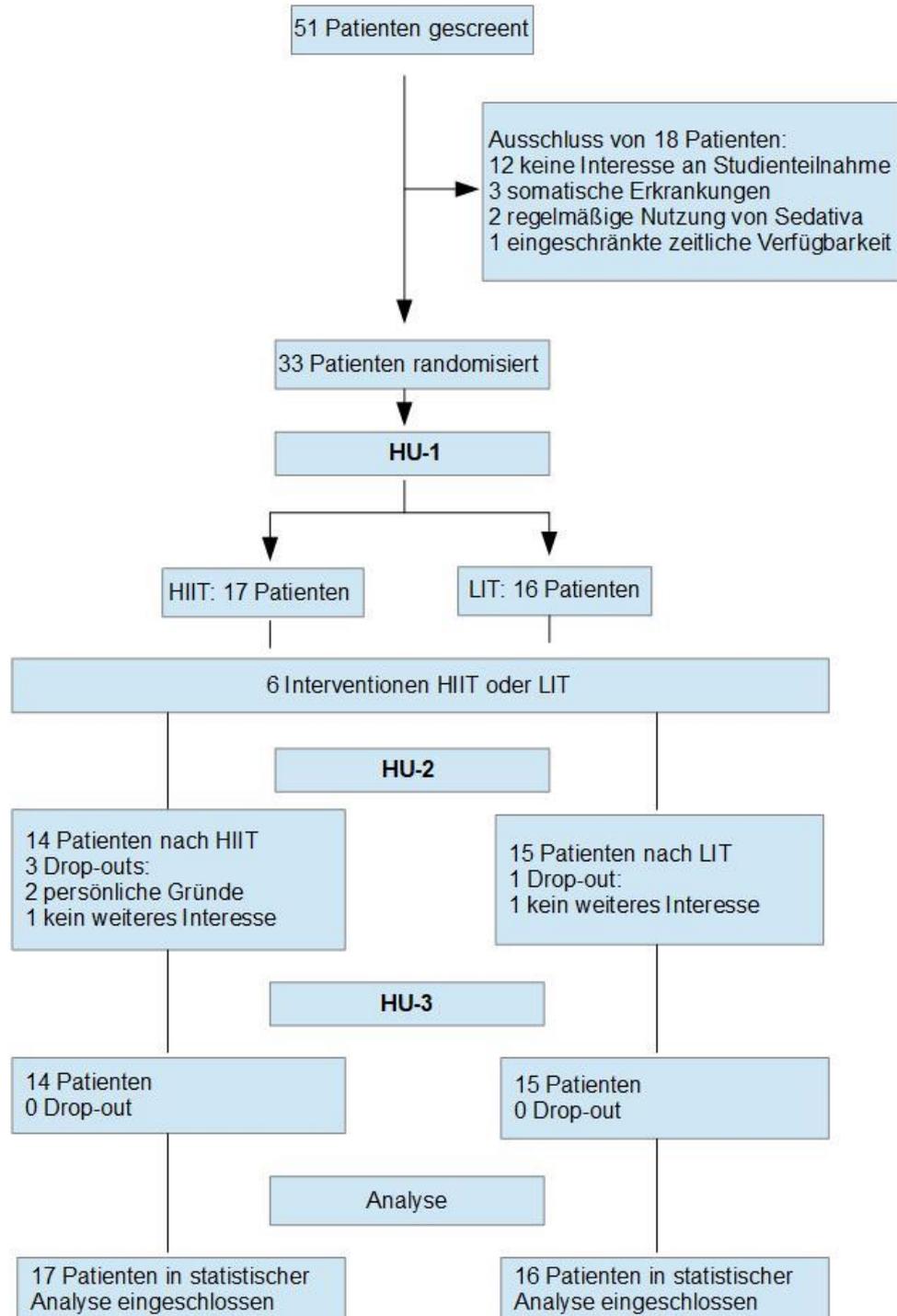


Abbildung 3: Patientenfluss

3.2. Neuroendokrinologische Tagesprofile

3.2.1. Tagesprofile Cortisol

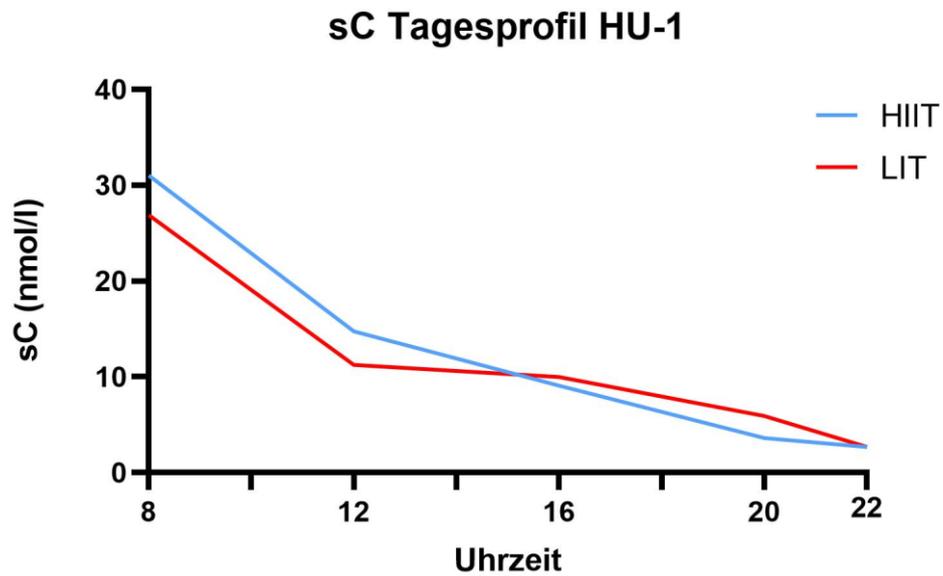


Abbildung 4: sC Tagesprofil HU-1

Diese graphische Darstellung zeigt die Mittelwerte aller Patienten im Tagesprofil der sC der HIIT- und LIT-Gruppe zur HU-1. Die AUC beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,756$).

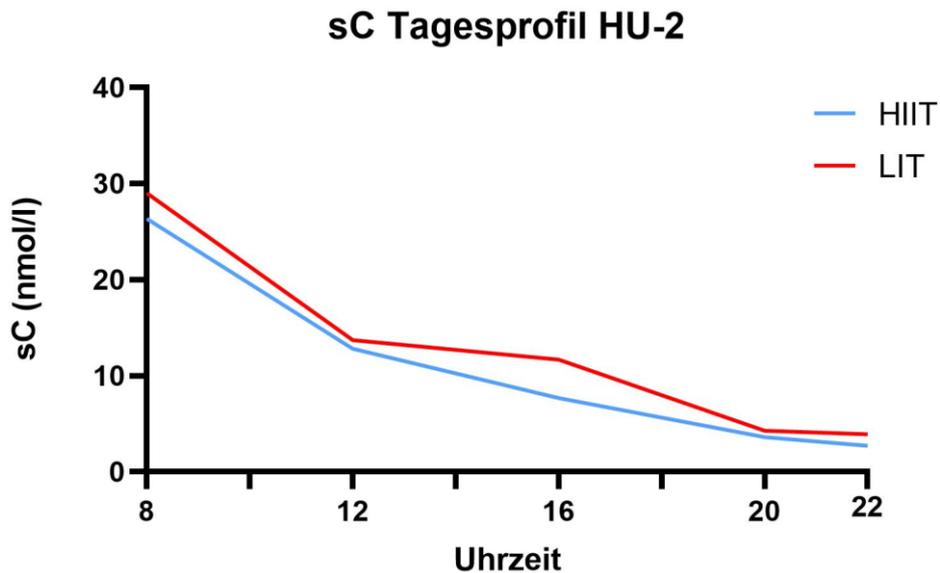


Abbildung 5: sC Tagesprofil HU-2

Diese graphische Darstellung zeigt die Mittelwerte aller Patienten im Tagesprofil der sC der HIIT- und LIT-Gruppe zur HU-2. Die AUC beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,322$).

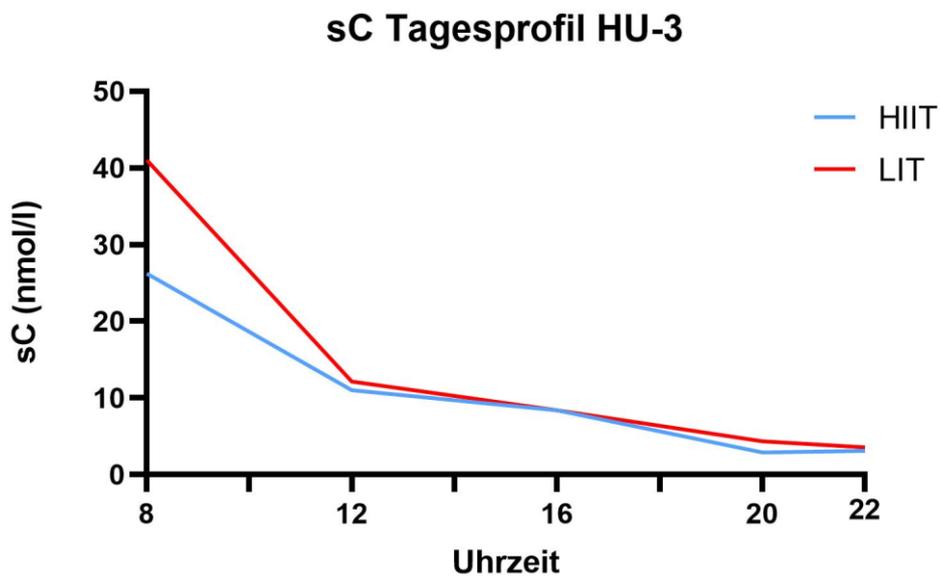


Abbildung 6: sC Tagesprofil HU-3

Diese graphische Darstellung zeigt die Mittelwerte aller Patienten im Tagesprofil der sC der HIIT- und LIT-Gruppe zur HU-3. Die AUC beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,215$).

3.2.2. Tagesprofile α -Amylase

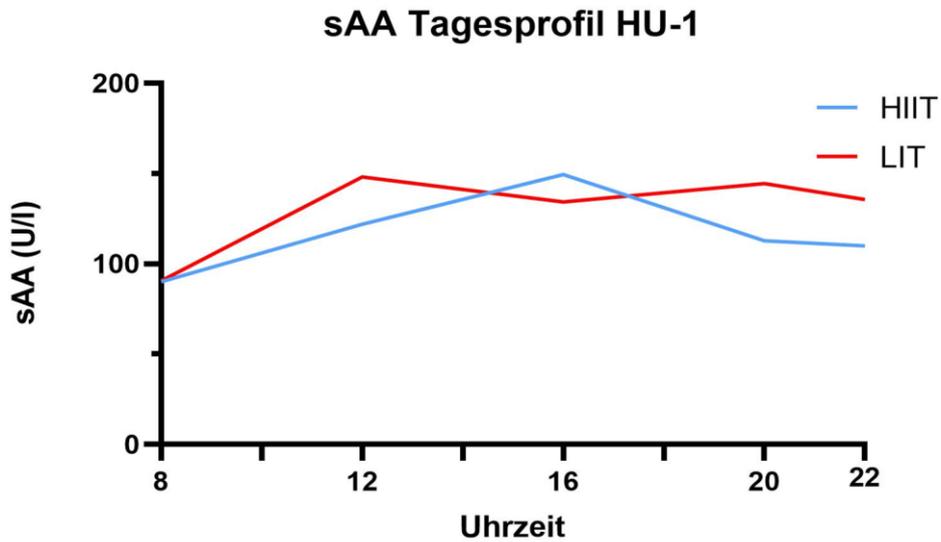


Abbildung 7: sAA Tagesprofil HU-1

Diese graphische Darstellung zeigt die Mittelwerte aller Patienten im Tagesprofil der sAA der HIIT- und LIT-Gruppe zur HU-1. Die AUC beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,653$).

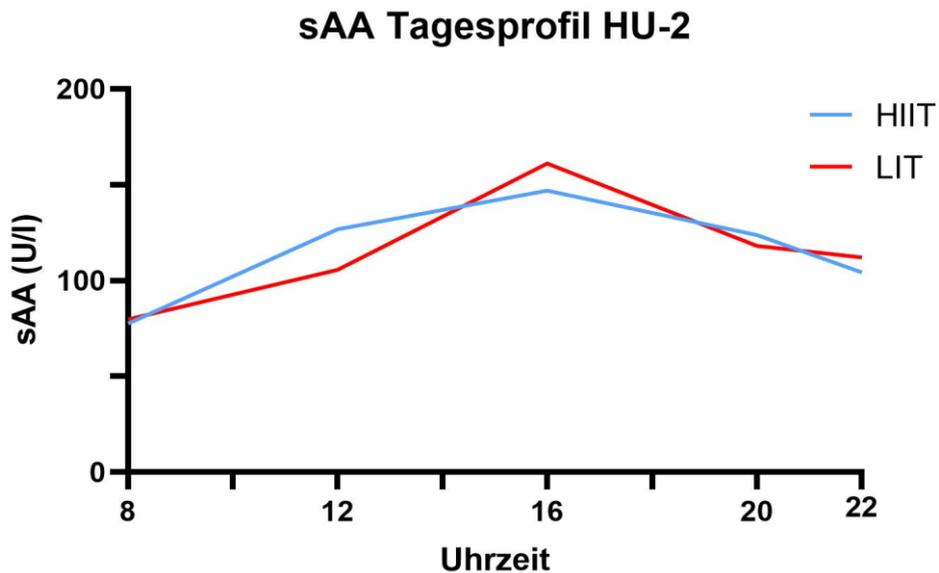


Abbildung 8: sAA Tagesprofil HU-2

Diese graphische Darstellung zeigt die Mittelwerte aller Patienten im Tagesprofil der sAA der HIIT- und LIT-Gruppe zur HU-2. Die AUC beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,976$).

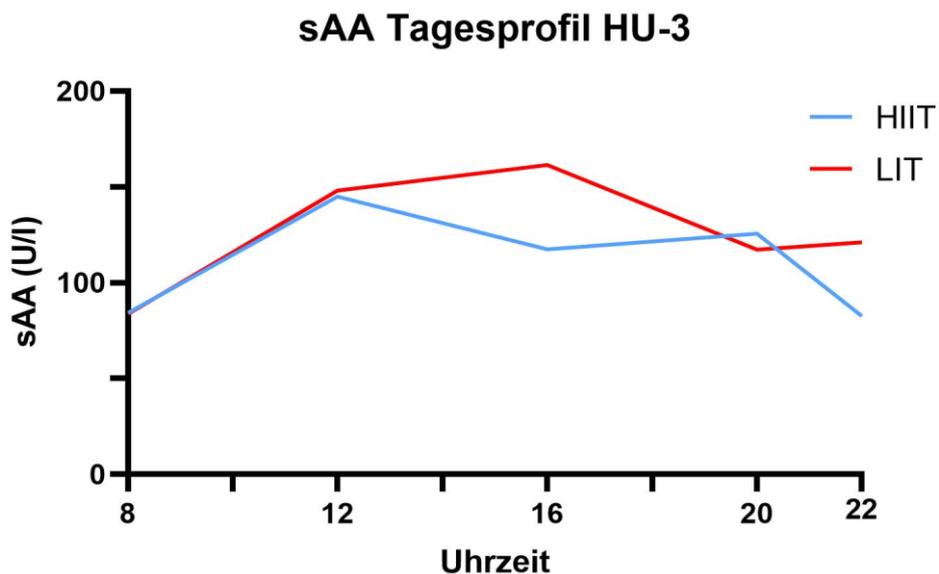


Abbildung 9: sAA Tagesprofil HU-3

Diese graphische Darstellung zeigt die Mittelwerte aller Probanden im Tagesprofil der sAA

der HIIT- und LIT-Gruppe zur HU-3. Die AUC beider Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant. ($p=0,694$)

3.3. Entwicklung der „Area under the curve“ der neuroendokrinen Parameter im Studienverlauf

3.3.1. Entwicklung für Cortisol

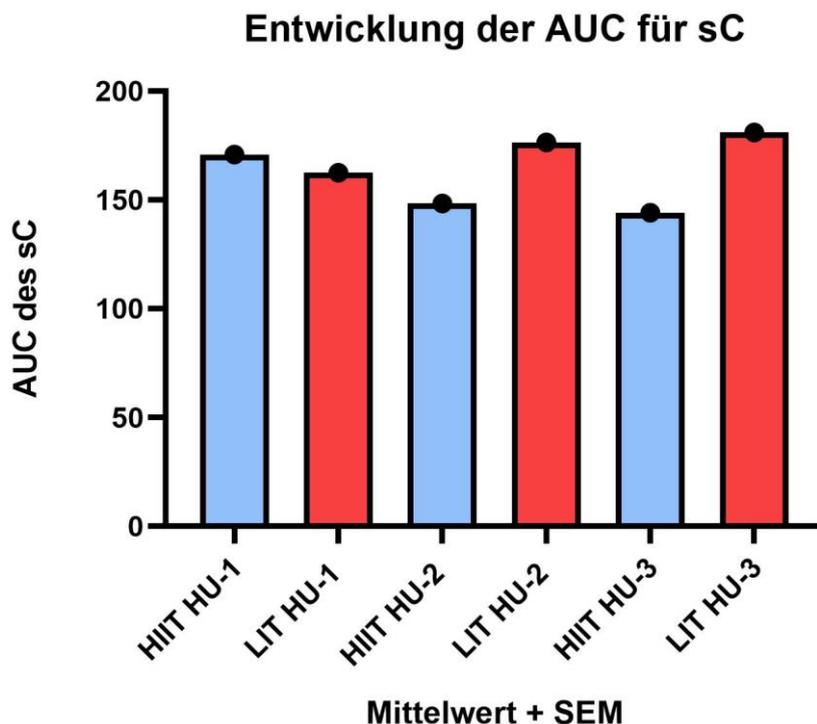


Abbildung 10: Entwicklung der AUC für sC

In der HIIT-Gruppe zeigte sich keine statistisch signifikante Reduktion des sC im Vergleich zwischen Beginn (HU-1) und Ende (HU-3) der Studie ($p= 0,149$).

In der LIT-Gruppe zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Anstieg des sC im Vergleich zwischen Beginn (HU-1) und Ende (HU-3) der Studie ($p= 0,197$).

Der Interaktionseffekt, also die Entwicklung der AUC beider Gruppen über die drei Messzeitpunkte, wurde mittels ANOVA berechnet. Die Sphärizität war gegeben (Mauchly Test: 0,441). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der AUC von HIIT und LIT über die drei Messzeitpunkte ($p= 0,19$).

3.3.2. Entwicklung für α -Amylase

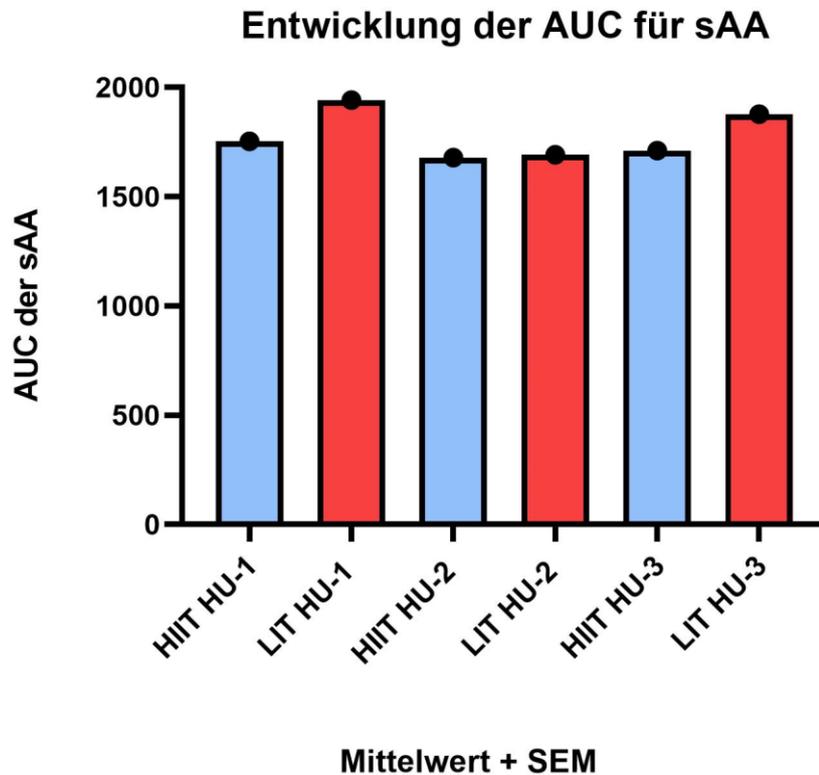


Abbildung 11: Entwicklung der AUC für sAA

In der HIIT-Gruppe zeigte sich keine statistisch signifikante Reduktion der sAA im Vergleich zwischen Beginn (HU-1) und Ende (HU-3) der Studie ($p=0,599$).

In der LIT-Gruppe zeigte sich keine statistisch signifikante Reduktion der sAA im Vergleich zwischen Beginn (HU-1) und Ende (HU-3) der Studie ($p=0,949$).

Der Interaktionseffekt, also die Entwicklung der AUC beider Gruppen über die drei Messzeitpunkte, wurde mittels ANOVA berechnet. Die Sphärizität war gegeben (Mauchly Test: 0,184). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der AUC von HIIT und LIT über die drei Messzeitpunkte ($p=0,698$).

3.4. Entwicklung der kardiorespiratorischen Fitness

In der ANOVA zeigte sich für die Kohorte nach sechs Einheiten mittels HIIT oder LIT ein signifikanter Interaktionseffekt (Gruppe x Zeit) der VO_{2max} ($p=0,02$). In der Post-hoc Analyse zeigte sich ein signifikanter Anstieg der VO_{2max} mit großer Effektstärke ($\eta p^2=0,18$) für die HIIT-Gruppe. In der LIT-Gruppe zeigte sich nach sechs Einheiten keine signifikante Veränderung der VO_{2max} .

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Studie

In dieser Studie mit randomisiert-kontrolliertem Design wurde der Effekt von zwei Formen körperlicher Aktivität mit unterschiedlicher Intensität (HIIT und LIT) auf neuroendokrine Parameter des Stresssystems bei Patienten mit einer GAS untersucht. Sowohl für die Konzentrationen von sC als auch von sAA ergaben sich keine statistisch signifikanten Reduktionen nach jeweils sechs Sportinterventionen mittels HIIT oder LIT. Somit ist die erwartete Hypothese einer stärkeren Reduktion der neuroendokrinen Parameter in der HIIT-Gruppe nicht erfüllt worden. Als positiv ist die hohe Adhärenz in beiden Gruppen zu bewerten (82% in der HIIT-Gruppe, 94% in der LIT-Gruppe). Ebenfalls wurde kein statistisch signifikanter Anstieg der neuroendokrinen Parameter verzeichnet. Die vier Drop-out innerhalb des aktiven Studienzeitraums standen in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der körperlichen Aktivität. Als weiterer positiver Effekt ist der signifikante Anstieg der VO_{2max} in der HIIT-Gruppe im Vergleich der LIT-Gruppe zu bewerten.

4.2. Einordnung der Studienergebnisse in die bestehende Literatur

4.2.1. Adhärenz

Die in unserer Studie beobachtete hohe Adhärenzrate steht im Einklang mit der bisherigen Datenlage auf diesem Gebiet. In einem Review von Korman und Mitarbeitern wurden unter anderem die Adhärenz von Patienten mit Depressionen und psychotischen Erkrankungen im Rahmen von HIIT-Programmen dargestellt. Diese lag im Durchschnitt bei 74% (Korman et al. 2019). Somit zeigte sich innerhalb der HIIT-Gruppe unserer Studie eine noch höhere Adhärenzrate. In einem Review von Aylett und Kollegen, das den Effekt von körperlicher Aktivität mit hoher und niedriger Intensität für Patienten mit Angsterkrankungen oder einer symptomatischen Angst miteinander verglich, wurden insgesamt 15 Studien mit 675 Patienten eingeschlossen. Bezüglich der Drop-out-Rate zeigte sich in 14 Studien kein Unterschied zwischen den Gruppen. Dies wiederum steht im Gegensatz zu den Befunden der vorliegenden Studie, da wir eine höhere Drop-out-Rate in der HIIT-Gruppe von 17,6% im Vergleich zur LIT-Gruppe mit 6,2% beobachtet haben.

Im Vergleich zu leitliniengerechten Behandlungsverfahren zeigt die Drop-out-Rate unserer HIIT-Gruppe vergleichbare Werte mit der KVT. Hier wird die Drop-out-Rate in einem Review

von Taylor und Kollegen mit durchschnittlich 16% angegeben. Im Vergleich zur Pharmakotherapie mit SSRI, welche in dem Review mit einer Drop-out-Rate von durchschnittlich 24% (Taylor et al. 2012) angegeben wird, zeigt unser HIIT-Programm jedoch eine größere Adhärenz.

4.2.2. Neuroendokrine Parameter

Ein unmittelbarer Vergleich der hier dargestellten Befunde hinsichtlich der Effekte des HIIT auf neuroendokrine Parameter bei Patienten mit einer GAS ist nicht möglich, da bisher keine weiteren Studien die Effekte dieses Ausdauertrainings bei dieser Erkrankung adressierten. Als Vergleich dient die bereits erwähnte Studie von Plag und Kollegen. Hier wurden die neuroendokrinen Effekte eines achtwöchigen moderat-intensiven Ausdauertrainings bei Patienten mit einer Panikstörung untersucht, welches jeweils zusätzlich zu einer störungsspezifischen KVT durchgeführt wurde. Als Kontrollgruppe wurde zusätzlich zur KVT ein niedrig-intensives aerobes Bewegungsprogramm eingesetzt, welches identisch mit der LIT-Gruppe in der vorliegenden Studie war. Auch in der Studie von Plag und Mitarbeitern ergaben sich während des aktiven Studienzeitraums in Bezug auf die Konzentration sC und sAA in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten (Plag et al. 2014). Somit zeigen die Befunde bei Patienten mit Panikstörung eine Übereinstimmung mit den hier dargestellten Befunden bei der GAS. In beiden Studien zeigten sich unmittelbar nach der Beendigung des moderat- bzw. hochintensiven Trainings keine Veränderung der neuroendokrinen Parameter. Auch zum Follow-up (+sieben Monate nach Baseline) zeigte die sAA in der Studie von Plag und Kollegen in beiden Gruppen keine Veränderung. Das sC stieg in der Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt jedoch signifikant an (Plag et al. 2014). Dies deutet darauf hin, dass durch moderat-intensives Ausdauertraining langfristig eine Stabilisierung der Aktivität des HPA-Systems bei Patienten mit einer klassifizierten Angststörung erreicht wurde. In Bezug auf entsprechend langfristige Effekte des HIIT auf das HPA-System kann in unserer Studie jedoch keine Aussage getroffen werden, da wir eine deutlich kürzere Follow-up-Periode von nur 18 Tagen nach Ende des Trainings gewählt haben. Daher ist es möglich, dass aufgrund unseres Studiendesigns ein etwaiger Anstieg der sC-Konzentration in der LIT-Gruppe zu einem späteren Zeitpunkt nicht abgebildet werden konnte.

Des Weiteren muss die Art der Messung diskutiert werden. Im Gegensatz zur LIT-Gruppe zeigte sich in der HIIT-Gruppe eine signifikante Steigerung der CRF nach Abschluss des

Trainings. Bestehende Daten weisen darauf hin, dass sich die Aktivität des HPA-Systems zwischen trainierten und untrainierten gesunden Probanden in Ruhe nicht unterscheidet (Duclos et al. 2001; Duclos und Tabarin 2016). Nur bei vorheriger experimenteller Stimulation zeigen sich Unterschiede der „Stress-Achse“ in Abhängigkeit der CRF (Bobbert et al 2005; Rimmele et al. 2009; Klaperski et al. 2012; Strahler et al. 2016). Auf Basis der „cross-stressor adaption hypothesis“ nach Sothman (siehe Einleitung) untersuchten verschiedene Studien, wie sich die HPA-System-Aktivität nach Einsatz eines experimentellen Stressors in Abhängigkeit der CRF verhält. So wurde beispielsweise der TSST bei gesunden Probanden mit unterschiedlichem Trainingsstatus eingesetzt. Insgesamt zeigte sich eine reduzierte neuroendokrine Reaktion auf den akuten Stressor bei Probanden mit höherer CRF (Rimmele et al. 2009; Klaperski et al. 2012; Strahler et al. 2016). Jedoch unterschieden sich die Studienergebnisse in Bezug auf notwendige Maß der körperlichen Fitness sowie die Effektstärke. Rimmele und Kollegen stellten eine signifikant reduzierte Reaktion von sC nach dem TSST für männliche Elitesportler im Vergleich zu untrainierten Männern dar. Durchschnittlich trainierte Amateursportler zeigten dahingegen keine Veränderung im Anstieg des sC nach dem TSST im Vergleich zu den untrainierten Probanden (Rimmele et al. 2009). Klaperski und Mitarbeiter führten eine Studie mit unterschiedlich trainierten Frauen durch, die den TSST-G absolvierten. Hier zeigte sich eine signifikant negative Assoziation zwischen dem Ausmaß der körperlichen Fitness und dem TSST-G-induzierten Anstieg des sC (Klaperski et al. 2012). Diese Befunde werden zusätzlich unterstrichen durch die Studie von Strahler und Kollegen. Auch hier deutete sich ein Einfluss des Fitnessstatus auf das Ausmaß der Cortisolsekretion nach TSST-G bei männlichen Probanden in der bereits zuvor beschriebenen Richtung an, wenngleich der Effekt schwächer ausgeprägt war (Strahler et al. 2016). Neben dem TSST kommt als weitere Möglichkeit der Stimulation des HPA-Systems der Dexamethason-Suppressionstest (DST) in Frage (Slater et al. 1962). Dexamethason ist ein synthetisch hergestelltes Glucocorticoid und zeigt eine 30-40-fach höhere Potenz im Vergleich zu Cortison (Karow und Lang-Roth 2020). Der DST wurde ursprünglich für die Diagnose des Morbus Cushing verwendet und stellt eine etablierte Möglichkeit dar, die Reaktivität des HPA-Systems zu untersuchen (Slater et al. 1962). Bei gesunden Probanden führt die Gabe von 1mg Dexamethason durch die negative Rückkopplung zur Suppression von ACTH und Cortisol (Direk et al. 2016). In einer Studie von Bobbert und Kollegen wurde der DST bei Probanden, die für einen Marathon trainierten und diesen absolvierten, durchgeführt. Die Messungen wurden in Phasen mit hoher (vor dem Absolvieren des Marathons) und niedriger Trainingsfrequenz (sechs Wochen nach dem Marathon) durchgeführt. Es ließ sich unmittelbar vor dem

Marathon im DST eine geringe ACTH und Cortisol Sekretion zu beobachten war als nach dem Marathon. Dies werteten die Autoren als ein Hinweis darauf, dass ein Zusammenhang zwischen der Reagibilität der HPA-Systems und dem Ausmaß der körperlichen Fitness besteht (Bobbert et al. 2005) Insgesamt weisen diese Daten darauf hin, dass es einen negativen Zusammenhang zwischen der Aktivität des HPA-Systems und der CRF besteht. Dieser scheint sich jedoch am deutlichsten abbilden zu lassen, wenn eine experimentelle Stimulation der HPA-System-Aktivität erfolgt. Diesbezüglich scheinen jedoch Unterschiede dahingehend zu bestehen, mit welcher Methodik die Aktivität des HPA-Systems untersucht wird. Anderson und Kollegen betrachteten in zwei ihrer Arbeiten keine Cortisol-tagesprofile, sondern die CAR (siehe Einleitung). Während in einem Review ein Trend hinsichtlich einer negativen Korrelation der CAR mit der Trainingsbelastung vermutet wurde, konnte dies in einer Folgestudie auf signifikantem Niveau abgesichert werden (Anderson und Wideman 2017; Anderson et al. 2018).

Vor diesem Hintergrund erscheint es möglich, dass ein etwaiger Zusammenhang zwischen der Zunahme der CRF und der Abnahme der HPA-System-Aktivität in unserer Studie aufgrund einer fehlenden Stimulation bzw. der Methodik, die wir zur Beurteilung der HPA-System-Aktivität herangezogen haben, nicht abgebildet werden konnte. Zukünftige Studien, die die Effekte eines HIIT auf die HPA-System-Aktivität bei Patienten mit GAS zum Gegenstand haben, sollten entweder die CAR als Diagnostikmethode verwenden oder, bei Ermittlung von Cortisol-Tagesprofilen, vor und nach der Trainingsperiode eine experimentelle Stimulation des HPA-Systems vornehmen.

Der in unserer Studie ebenfalls fehlende Zusammenhang zwischen der Zunahme der CRF und einer Veränderung der sAA lässt sich vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage schwerer interpretieren. Dies liegt vor allem daran, dass es bisher wenig Studien gibt, die eine entsprechende Fragestellung adressierten. Die vorliegenden Daten weisen zudem inhomogene Ergebnisse auf. Bisher existieren nur wenige Studien, die die sAA-Aktivität in Abhängigkeit der CRF und unter Einsatz eines experimentellen Stressors (TSST-G oder MIST) untersuchten. Während zwei Arbeiten keinen Zusammenhang zwischen der CRF bzw. körperlichen Fitness und der sAA-Aktivität feststellen konnten (Zschucke et al. 2015; Strahler et al. 2016), fanden Wyss und Kollegen bei männlichen Probanden eine negative Assoziation zwischen beiden Parametern nach Stimulation mit dem TSST-G (Wyss et al. 2016).

4.3. Theorie der Asymmetrie des Stresssystems

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, existieren in Bezug auf die Basalwerte von sC und sAA bei Patienten mit einer GAS bisher unterschiedliche Befunde. Während in diesem Zusammenhang wurde sowohl von einem Hyper- als auch Hypocortisolismus berichtet wurde (Mantella et al. 2008; Steudte et al. 2010), deutet die Studienlage bezüglich der sAA auf eine erhöhte Enzymaktivität und damit auf eine gesteigerte Aktivität des Sympathikus sowohl in Ruhe als auch im Zusammenhang mit einer Stressexposition hin (Fisher und Newman 2013; Liu et al. 2020).

Um die heterogenen Ergebnisse der neuroendokrinen Parameter bei Patienten mit einer GAS besser erklären zu können, erscheint es relevant, die Interaktion zwischen dem HPA-System und dem VNS zu berücksichtigen. Wie bereits erwähnt, existiert ein permissiver Effekt der Glucocorticoide, der unter anderem die Wirkung der Katecholamine verstärkt (Paschke 2019). Zudem wurde beispielsweise im Rattenmodell gezeigt, dass ACTH die Genexpression für Enzyme der Noradrenalin-Biosynthese in cervicalen Ganglien und im Locus Coeruleus reguliert (Serova et al. 2008). Des Weiteren wird diskutiert, ob die Sekretion von Cortisol auch unabhängig von ACTH stattfindet, wie durch eine unmittelbare katecholaminerge Stimulation (Bornstein et al. 2008). Aufgrund der Interaktion beider Stresssysteme schlug Bauer in einem Review über Verhaltensstörungen im Kindesalter einen „Multisystemansatz“ zur Bewertung der Stressreaktion vor. Hierbei sollten „Muster“ zwischen den beiden Stress-assoziierten biologischen Systemen untersucht und bezüglich psychiatrischer Erkrankungen bewertet werden (Bauer et al. 2002). Dieser Vorschlag wurde in einem Review von Schuhmacher und Kollegen für verschiedenen psychiatrische Erkrankungen (z.B. Angststörungen, Depression, PTBS) aufgegriffen. Eine Dysbalance der Systeme wird für Stress- assoziierte Erkrankungen angenommen (Schuhmacher et al. 2013). Zur Darstellung der HPA-VNS-Dysbalance werden die jeweiligen neuroendokrinen Parameter (Cortisol, sAA) im Verhältnis zueinander dargestellt. 2011 verglichen Ali und Pruessner bei gesunden Probanden, ob die Ratio von sAA/sC oder sC/sAA zur Darstellung der Dysbalance im Stresssystem sinnvoller ist. 20 von 37 Probanden hatten Traumata, wie Vernachlässigung durch die Eltern, physischen oder sexuellen Missbrauch in der Kindheit oder Adoleszenz erlebt, eine psychiatrische Diagnose bestand jedoch nicht. Alle Probanden absolvierten den TSST. Die Parameter sAA und sC wurde 20 Minuten vor bis 60 Minuten nach dem Test jeweils im zehnminütigen Abstand gemessen und in die jeweiligen Verhältnisse gesetzt. Des Weiteren wurden anhand von Fragebögen Traumata in der Kindheit oder Jugend, das Selbstwertgefühl, das subjektiv

empfundene Stressniveau sowie eine depressive Symptomatik ermittelt. Das Verhältnis von sAA/sC zeigte eine positive Korrelation bei Patienten mit erlebten Traumata oder erhöht wahrgenommenem Stress und depressiven Gefühlen. Dahingegen zeigte die Ratio sC/sAA oder jeder neuroendokrine Parameter einzeln betrachtet keine Korrelation in einer der Subgruppen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ratio sAA/sC ein besserer Marker für die Dysregulation der Stresssysteme sein könnte (Ali und Pruessner 2012). In der Vergangenheit untersuchte ausschließlich eine Studie eine mögliche Asymmetrie des HPA-Systems und des VNS bei Patienten mit einer GAS. In dieser Arbeit absolvierten 71 Patienten und 37 gesunden Kontrollprobanden zunächst ein semi-strukturiertes klinisches Interview (M.I.N.I.), dann den „Paced auditory serial addition task“ (PASAT), einen zehnminütigen Test mit verschiedenen Additionsaufgaben (Reeves et al. 2016). Durch den PASAT lässt sich das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung objektivieren. Ebenso wird psychischer Stress bei den Probanden ausgelöst (Diehr et al. 2003; Lejuez et al. 2003). Die Parameter sAA und sC wurden jeweils vor dem PASAT und 20 sowie 35 Minuten danach bestimmt und das Verhältnis von sAA zu sC berechnet. In der ersten Untersuchung der Stressparameter zeigte sich bei den Patienten mit einer GAS bereits ein erhöhtes Verhältnis von sAA/sC im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe, was Ausdruck einer erhöhten Ruheaktivität des VNS ist. Nach dem PASAT zeigte sich jedoch niedrigere Ratio von sAA/sC bei den GAS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dieser Befund wurde durch die Autoren dahingehend interpretiert, dass bei den GAS-Patienten die Aktivität des VNS im Vergleich zu der des HPA-System stärker abnimmt (Reeves et al. 2016). Dieses Studienergebnis deutet darauf hin, dass auch bei Patienten mit einer GAS eine Asymmetrie des HPA-Systems und VNS vorliegt.

In Bezug auf die vorliegende Studie wird die Anwendung der sAA/sC Ratio durch die Messzeitpunkte an Tagen ohne Bewegungsprogramm limitiert. Um eine mögliche Asymmetrie der beiden Stresssysteme darstellen zu können, müssten die neuroendokrinen Parameter unmittelbar nach einer experimentellen Stressinduktion, wie z.B. dem PASAT oder TSST, bestimmt werden.

4.4. Endogene und exogene Einflüsse auf das Stresssystem

In der Einleitung ist das humane Stresssystem, bestehend aus VNS und HPA-System, dargestellt worden. Neben der circadianen Rhythmik und den bereits genannten Triggern

(Stress, Sport, Schmerz, potenziell bedrohliche Stimuli) müssen auch folgende endogene und exogene Einflüsse betrachtet werden, um der Komplexität dieses Systems gerecht zu werden. Zudem sollte deren Einbeziehung auf das Studiendesign kritisch betrachtet werden.

4.4.1. Alter der Teilnehmer

Das Alter der Patienten sollte bezüglich des Einflusses auf die Parameter des Stresssystems betrachtet werden. Da in der aktuellen Studie Probanden ab dem 18. Lebensjahr eingeschlossen wurden, wird nur dieser Zeitraum berücksichtigt. Die Konzentration der sAA nimmt mit höherem Lebensalter zu (Nater et al. 2013). Die sC wird nach abgeschlossener Pubertät bis zum 50. Lebensjahr als stabil beschrieben (Miller et al. 2016). Mit zunehmendem Alter steigt sowohl die basale Ausschüttung des sC als auch die CAR (Nater et al. 2013). Ein signifikanter Anstieg des Cortisols findet ab dem Rentenalter statt, hier steigen sC-Werte pro Dekade um 2% (Miller et al. 2016). Des Weiteren muss die Aktivität des sC bei Frauen im Kontext der Sexualhormone zu betrachten. Dies wird im folgenden Absatz erläutert.

In Bezug auf körperliche Aktivität zeigt sich eine positive Assoziation zwischen Alter und länger erhöhten ACTH-Konzentrationen nach HIIT. Dem kann eine erhöhte CRF jedoch entgegenwirken (Traustadóttir et al. 2004).

Das Durchschnittsalter der Probanden betrug in der vorliegenden Studien 41 Jahre. Damit ist der Einfluss des Alters auf das sC als gering zu bewerten, für sAA kann keine eindeutige Aussage getroffen werden.

4.4.2. Geschlecht und orale Kontrazeptiva

Wie bereits beschrieben, unterliegen die Sexualhormone ebenfalls der Regulation des HPA-Systems. So müssen mögliche Einflüsse der Sexualhormone auf die beiden Stresssysteme betrachtet werden. Im TSST zeigt sich bei Männern eine ausgeprägtere Reaktion des sC im Vergleich zu Frauen (Liu et al. 2017). Im PASAT zeigt die sAA bei Frauen eine ausgeprägtere Reaktivität im Vergleich zu männlichen Probanden (Fisher und Newman 2013).

Während des weiblichen Menstruationszyklus, bestehend aus Menstruation, folliculärer Phase, Ovulation und lutealer Phase (Zuckerman 1932), ist die Datenlage bezüglich des Einflusses auf die basale Cortisolsekretion und die neuroendokrine Reaktion auf den TSST

divers. So weisen Daten darauf hin, dass während der folliculären Phase die Cortisolreaktion auf den TSST erniedrigt ist (Kudielka et al. 2009). In anderen Studien zeigten sich hingegen keine Unterschiede zwischen den Phasen des Menstruationszyklus (Duchesne und Pruessner 2013; Herbison et al. 2016). So wird für Studien, welche das HPA-System untersuchen, empfohlen einen Zykluskalender der weiblichen Probanden anzulegen. Des Weiteren sollten Frauen die Einnahme von oralen Kontrazeptiva angeben (Strahler et al. 2017; Zänkert et al. 2019). Die Einnahme dieser Präparate geht mit einer erhöhten Synthese von CBG einher. Daraus resultiert eine erhöhte Konzentration des Gesamtcortisols (Hellhammer et al. 2008). Als Reaktion auf den TSST zeigen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, einen reduzierten Anstieg von ACTH und sC (Kumsta et al. 2007; Kudielka et al. 2009). Eine mögliche Erklärung liefern Hellhammer und Mitarbeiter. Durch die erhöhte Konzentration von CBG wird mehr freies Cortisol gebunden. Aufgrund des negativen Feedbackmechanismus, welcher durch vermindertes freies Cortisol aktiviert wird, erfolgt eine dauerhaft erhöhte Freisetzung von CRH. Die Sensibilität der CRH Rezeptoren in der Hypophyse wird bei anhaltender Stimulation mit CRH reduziert, es findet eine „Down-Regulation“ der Rezeptoren statt (Hellhammer et al. 2008). Für die sAA sind in den verschiedenen Phasen des Zyklus keine relevanten Konzentrationsunterschiede bekannt. Auch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva beeinflusst die Sekretion der sAA nicht (Strahler et al. 2017).

In der vorliegenden Studie ist keine Anfertigung eines Zykluskalenders bzw. die Dokumentation über Einnahme von oralen Kontrazeptiva erfolgt.

4.4.3. Somatische Erkrankungen

Auch somatische Erkrankungen haben Einfluss auf das humane Stresssystem. Dabei sind die Einflüsse auf das HPA-System besser untersucht als auf das VNS (Strahler et al. 2017). Atopische Erkrankungen, wie Psoriasis, allergische Rhinitis und Asthma beeinflussen das HPA-System und weisen eine reduzierte sC-Konzentration auf. Die sAA zeigt dahingegen vermutlich keine Veränderungen (Amato et al. 2015; Strahler et al. 2017).

Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 weisen nach aktueller Datenlage eine reduzierte CAR sowie höhere Cortisolwerte am Abend auf (Hackett et al. 2014; Zahn et al. 2015). Auch die sAA-Werte zeigen sich bei dieser Erkrankung erhöht (Aydin 2007).

Eine reduzierte CAR ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie und KHK zu finden (Wirtz et al. 2007; Merswolken et al. 2013). Die sAA zeigt sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie

erhöht (Strahler et al. 2011).

COPD-Patienten ohne Nikotinkonsum weisen eine erhöhte sAA-Konzentration auf. Liegt ein Nikotinabusus vor, sind die sAA-Konzentrationen hingegen erniedrigt (Yigla et al. 2007).

Auch das Sjögren-Syndrom, welches dem rheumatoiden Formenkreis angehört, geht mit einer reduzierten sAA-Aktivität einher. Dies kann durch die Xerostomie, einem Symptom dieser Erkrankung, bedingt sein (Mathews et al. 2008).

Des Weiteren muss die Gesundheit der Mundhöhle vor Gewinnung der Speichelproben betrachtet werden. So müssen dentale Erkrankungen wie Karies und Parodontose vor Studienbeginn ausgeschlossen werden, da diese Veränderungen in der Speichelsekretion und somit vor allem bei der sAA bewirken können (Rohleder und Nater 2008). Auch das sC wird durch Parodontose beeinflusst (Strahler et al. 2017).

Es wird empfohlen, Patienten nach den genannten somatischen Erkrankungen zu befragen und diese ggf. von der Studie auszuschließen (Rohleder und Nater 2008; Strahler et al. 2017). Diese Empfehlung wurde in der vorliegenden Studie nicht beachtet.

4.4.4. Pharmaka

Pharmaka, welche an den Adrenozeptoren des VNS wirken, beeinflussen die sAA-Konzentration. Dieser Wirkmechanismus auf Adrenozeptoren ist unter anderem bei Antihypertensiva (α - und β -Rezeptor-Inhibitoren) und Antiasthmatica (β -1-Sympathomimetika) zu finden (Rohleder und Nater 2008). Des Weiteren müssen Medikamente, die den Speichelfluss beeinflussen, beachtet werden (Strahler et al. 2017). Zwar konnte Rohleder darstellen, dass der Anstieg der sAA-Konzentration unabhängig von der Flussrate des Speichels ist, dies gilt allerdings für Pharmaka unabhängige physiologische Reaktionen (Rohleder et al. 2006). So können β -Rezeptor-Inhibitoren, Diuretika, Antihistaminika und Antidepressiva zu einem reduzierten Speichelfluss führen (Johanson et al. 2015). Parasympathomimetika, wie Neostigmin, können eine Hypersalivation bewirken (Camps und Muñoz-Torrero 2002). Insgesamt ist die Datenlage bezüglich der Pharmakodynamik auf das Stresssystem sehr inhomogen. Es wird empfohlen, die Einnahme aller Medikamente zu dokumentieren und Einflüsse auf sC und sAA vor Studienbeginn zu recherchieren. Des Weiteren kann die zeitliche Planung der Studientermine an die Halbwertszeit eines potenziell beeinflussenden Pharmakons angepasst werden (Strahler et al. 2017). In der vorliegenden Studie wurde nur die regelmäßige Einnahme von sedierenden Medikamenten als Ausschlusskriterium festgelegt.

4.4.5. Ernährung und Konsumverhalten

Ebenso müssen die Einflüsse von Ernährungs- und Konsumgewohnheiten betrachtet werden. So wird eine vermehrte basale Ausschüttung von sAA bei erhöhter Kohlenhydrataufnahme vermutet (Rohleder und Nater 2008). Für sC und Übergewicht finden sich in der Literatur inhomogene Ergebnisse. Eine Studie berichtete über erhöhte sC-Konzentrationen nach Induktion von psychosozialen Stress bei übergewichtigen Frauen oder Frauen mit einer erhöhten „Waist to hip ratio“ (Epel 2000; Lorig et al. 2015). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Reaktion des sC auf sozialen Stress bei Individuen mit verschiedenen „Body-Mass-Index“ (BMI) vergleichbar ist (Herbison 2016). Eine weitere Studie zeigte eine reduzierte Reaktivität des sC bei Fettleibigkeit (Jones 2012). Der durchschnittliche BMI der Probanden aus der vorliegenden Studie betrug 23,05 und ist damit normwertig.

Die Auswirkungen von regelmäßigem Alkoholkonsum auf sAA und sC sind nicht eindeutig geklärt (Rohleder und Nater 2008; Kudielka et al. 2012). Es wird vermutet, dass die CAR bei chronischem Alkoholkonsum stärker ausgeprägt ist. Wird Alkohol nach einem akuten Stresserlebnis konsumiert, ist die Reaktion des HPA-Systems reduziert. Es wird empfohlen, den Alkoholkonsum der Probanden zu evaluieren und Patienten mit überdurchschnittlichem Alkoholkonsum auszuschließen (Strahler et al. 2017).

Auch die Einflüsse von Nikotin sind zu beachten. Es wird vermutet, dass regelmäßiges Rauchen die Ausschüttung von sAA reduziert. Probanden sollen vor Nutzung der Salivetten® nicht rauchen, der genaue Zeitraum ist nicht definiert (Rohleder und Nater 2008). Nikotin stimuliert die Freisetzung von CRH und aktiviert somit das HPA-System (Kudielka et al. 2009). Die Basalsekretion von sC ist bei Rauchern erhöht, in der akuten Stressreaktion ist die Ausschüttung von sC jedoch erniedrigt. Es wird empfohlen, die Rauchgewohnheiten der Probanden zu erfragen und diese als statistischen Parameter zu betrachten (Rohleder und Nater 2008).

Die Wirkung von Koffein auf die sAA-Aktivität ist bisher wenig untersucht. Das VNS soll durch Koffein stimuliert werden (Laurent et al. 2000). Eine Studie zeigte einen Anstieg der sAA durch Koffein im Vergleich zu einem Placebo (Bishop et al. 2006). Auch für sC ist die Wirkung von Koffein nicht eindeutig (Zänkert et al. 2019). Im TSST wurde eine erhöhte Stressreaktivität bei dauerhaftem Koffeinkonsum beobachtet (Vargas und Lopez-Duran 2017). Es wird empfohlen vor der Speichelgewinnung kein Koffein zu konsumieren und ggf. Probanden mit überdurchschnittlichem Koffeinkonsum auszuschließen (Zänkert et al. 2019).

In der vorliegenden Studie sind Gewohnheiten bezüglich Alkohol-, Nikotin- und Koffeinkonsum nicht dokumentiert worden. Auch die empfohlene Nahrungs- und Getränkekenz von einer Stunde vor Speichelgewinnung ist nicht eingehalten worden (Rohleder und Nater 2008; Strahler et al. 2017).

4.4.6. Kinetik der neuroendokrinen Parameter

Auch die unterschiedlichen kinetischen Profile von sAA und sC sollten beachtet werden. Während sAA in den oralen Speicheldrüsen gebildet wird, muss Cortisol nach Ausschüttung aus der Nebennierenrinde in das Blut erst passiv in den Speichel abgegeben werden (Schuhmacher et al. 2013). Dies könnte zu einer mangelnden Korrelation der beiden Parameter beitragen (Granger et al. 2007). Engert und Mitarbeiter (2011) konnten zeigen, dass der Anstieg der sAA 13,5 min vor dem Anstieg des sC liegt.

Da in der vorliegenden Studie nicht der unmittelbare Anstieg der Stressparameter nach den Sportinterventionen, sondern mögliche länger anhaltende Effekte betrachtet wurden, können die Unterschiede in den kinetischen Profilen vernachlässigt werden.

4.4.7. Tageszeitliche Unterschiede

Die Reaktion des HPA-Systems auf körperliche Aktivität wird auch durch Tageszeiten moduliert. So ist die Reaktion von sC auf Sport am Abend ausgeprägter als am Morgen (Duclos und Tabarin 2016). Für sAA liegen diesbezüglich keine Daten vor.

In der vorliegenden Studie wurden die Sporteinheiten zu einer festen Tageszeit, je nach Verfügbarkeit der Patienten, absolviert. Da in der Studie der Fokus auf mögliche länger anhaltende Effekte gerichtet war, können tageszeitliche Unterschiede vernachlässigt werden.

4.4.8. Jahreszeitliche Unterschiede

Miller und Kollegen fanden in der Auswertung eines Datensatzes von insgesamt 18.698 Probanden mit 104.623 Speichelproben einen Hinweis auf die Auswirkung von Jahreszeiten auf das HPA-System. Im Frühling und Sommer zeigten sich um 10,5% erniedrigte

Cortisolwerte im Vergleich zu den Herbst- und Wintermonaten. Zudem zeigten Männer im Sommer 10% höhere sC-Werte als Frauen (Miller et al. 2016). Für sAA liegen in diesem Zusammenhang keine Daten vor.

Die Datenerhebung der vorliegenden Studie erstreckte sich unabhängig der Jahreszeiten über drei Jahre, somit ist der jahreszeitliche Einfluss die die Kohorte nicht beachtet worden. Der Studienzeitraum des einzelnen Probanden (30 Tage) fand innerhalb einer Jahreszeit statt.

4.5. Limitationen

Als stärkste Limitation ist die geringe Anzahl der Patienten zu betrachten. Von den ursprünglich geplanten 40 Teilnehmern absolvierten insgesamt 33 Patienten die Sportprogramme und 29 die komplette Studie. Auch der Zeitraum des Follow-up ist mit 18 Tage kurz gewählt. Aussagen über mögliche Langzeiteffekte von HIIT auf die neuroendokrinen Parameter können daher nicht getroffen werden. Darüber hinaus ist, wie oben bereits diskutiert, fraglich, ob die Effekte des HIIT und das sC und sAA-Tagesprofil ohne experimentelle Stressstimulation suffizient abbildbar waren.

Ebenso sind neben der Nahrungs- und Getränkekarrenz die oben genannten Empfehlungen zu endogenen und exogenen Einflüssen auf das humane Stresssystem nicht beachtet worden. Die somit entstandenen Daten sind vor diesem Kontext als wenig aussagekräftig zu bewerten.

4.6. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine signifikante Reduktion der Konzentration von sC und sAA nach jeweils sechs Einheiten körperlicher Aktivität mittels HIIT oder LIT bei Patienten mit einer GAS. Als Ursachen sind die geringe Probandenzahl, der kurze Follow-up Zeitraum und die defizitäre Datenerhebung zu betrachten. Auch die Messung von sC und sAA ohne vorherigen Stressor scheint nicht aussagekräftig zu sein. Durch die Komplexität des Stresssystems kann anhand der hier erhobenen Parameter keine klare Aussage über die endokrinologischen Veränderungen nach HIIT bei Patienten mit einer GAS getroffen werden. Da körperliche Aktivität, insbesondere HIIT, einen vielversprechender Therapieansatz bei vielen psychiatrischen Erkrankungen darstellt, sollte

die vorliegende Studie in Bezug auf die neuroendokrinen Daten neu konzipiert werden. Es sollte ebenfalls ein randomisiert-kontrolliertes Design etabliert werden, welches eine größere Probandenzahl umfassen sollte. Die Sportprogramme mit HIIT und LIT blieben bestehen. Die Bestimmung von sC und sAA anhand von Tagesprofilen sollte nach vorherigem experimentellem Stressor durchgeführt werden, um Veränderungen in der Reaktivität darzustellen. Alternativ kann die CAR durch individuelle Messung nach dem Erwachen verwendet werden. Im Umgang mit den erhobenen Daten könnte das Verhältnis von sAA/sC nach der Studie von Ali und Pruessner (2012) berechnet werden, um die komplexen neuroendokrinen Daten in einem „Multisystemansatz“ nach Bauer (2002) zu verstehen. Ebenso muss eine Dokumentation über den weiblichen Zyklus, Einnahme von Pharmaka inklusive oralen Kontrazeptiva, somatischen Erkrankungen sowie Gewohnheiten für Alkohol-, Nikotin- und Koffeinkonsum erfolgen. Ausschlusskriterien sollten diesbezüglich erweitert werden.

In diesem optimierten Studiendesign könnten sich signifikante Effekte durch HIIT auf die Stressreaktivität bei Patienten mit einer GAS zeigen. Als langfristiges Ziel sollte das Etablieren von HIIT in der Therapie der GAS formuliert werden. Die hohe Adhärenz in unserer und anderen Studien sowie die Steigerung der CRF unterstreicht diese vielversprechende Therapieoption.

5. Literaturverzeichnis

- Ali, N., Pruessner, J. (2012) The salivary alpha amylase over cortisol ratio as a marker to assess dysregulations of the stress systems. *Physiology & Behavior* 106 65–72.
- Amato, J.N., Tuon, R.A., Castelo, P.M., Gavião, M.B., Barbosa, T.de S. (2015) Assessment of sleep bruxism: orthodontic treatment need, orofacial dysfunctions and salivary biomarkers in asthmatic children. *Arch. Oral Biol.* 60 (5), 698–705.
- Anderson, T., Lane, A.R., Hackney, A.C. (2018) The Cortisol Awakening Response: Association With Training Load in Endurance Runners. *Int J Sports Physiol Perform.* 1;13(9):1158-1163.
- Anderson, T., Wideman, L. (2017) Exercise and the Cortisol Awakening Response: A Systematic Review. *Sports Med Open.* 10;3(1):37.
- Angenendt J., Frommberger U., Berger M., Domschke K. (2019) Angststörungen. In: Berger et al (Hrsg.), *Psychische Erkrankung Klinik und Therapie*, 6. Auflage, Elsevier, S. 445-479.
- Aydin, S. (2007) A comparison of ghrelin, glucose, alpha-amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J. Biochem. Mol. Biol.* 40, 29-35.
- Aylett, E., Small, N., Bower, P. (2018) Exercise in the treatment of clinical anxiety in general practice – a systematic review and meta-analysis *BMC Health Services Research* 18:559.
- Bandelow, B. (2015) Generalized Anxiety Disorder and Pain. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*; 30: 153-165.
- Bandelow, B., Wiltink, J., Alpers, G. W., Benecke, C., Deckert, J., Eckhardt-Henn, A., Ehrig, C., Engel, E., Falkai, P., Geiser, F., Gerlach, A.L., Harfst, T., Hau, S., Joraschky, P., Kellner, M., Köllner, V., Kopp, I., Langs, G., Lichte, T., Liebeck, H., Matzat, J., Reitt, M., Rüddel, H.P., 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 M.E. (2014) *Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen*. [online] www.awmf.org/leitlinien.html (2014) www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028k_S3_Angststörungen_2014-05_1_01.pdf [29.10.2018].
- Batacan, R.B., Duncan, M.J., Dalbo, V.J., Tucker, P.S., Fenning, A.S. (2017) Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br. J. Sports Med.*, 51 (6) p. 494.

- Bauer, A.M., Quas, J.A., Boyce, W.T. (2002) Associations between physiological reactivity and children's behavior: advantages of a multisystem approach. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 23, 102—113.
- Beesdo-Baum, K., Hoyer, J. (2011) Generalisierte Angststörung. In: Wittchen, Hans-Ulrich, Hoyer, Jürgen (Hrsg.) *Klinische Psychologie & Psychotherapie*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 938 f..
- Beesdo-Baum, K., Knappe, S. (2012) Generalisierte Angststörung. In: M Kellner, R Rupprecht (Hrsg.), *Angststörungen- Klinik, Forschung, Therapie* Stuttgart: Kohlhammer GmbH, S. 66-72.
- Becker, E., Margraf, J. (2007) Generalisierte Angststörung. Ein Therapieprogramm. Weinheim: Beltz; 2007.
- Bishop, N.C., Walker, G.J., Scanlon, G.A., Richards, S., Rogers, E. (2006) Salivary Iga responses to prolonged intensive exercise following caffeine ingestion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38, 513—519.
- Bobbert, T., Brechtel, L., Mai K., Maser- Glith, C., Pfeiffer, A.F., Spranger, J., Diederich, S. (2005): Adaptation of the hypothalamic-pituitary hormones during intensive endurance training. *Clin Endocrinology* 63(5):530-6.
- Bornstein, R.B., England W.C., Ehrhard-Bornstein, M., Herman J.P. (2008) Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends in Endocrinology and Metabolism* Vol.19 No.5 p 175-180.
- Bourbeau, K., Moriarty, T., Ayanniyi, A., Zuhl, M. (2020) The Combined Effect of Exercise and Behavioral Therapy for Depression and Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav. Sci.* 10(7), 116.
- Cannon, W. B. (1914) The emergency function of the adrenal medulla in pain and major emotions. *American Journal of Physiology*, 33 (2), 356-372.
- Camps P, Muñoz-Torrero D. (2002) Cholinergic drugs in pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem.* Feb;2(1):11-25.
- Carl, E., Witcraft, S.M., Kauffmann, B.Y., Gillespie, E.M., Becker, E.S., Cuijpers, P., van Ameringen, M., Smits, J.A.J., Powers, M.B. (2020) Psychological and Pharmacological Treatments for Generalized Anxiety Disorder (GAD): A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cogn Behav Ther* 49(1):1-21.
- Chalmers, J.A., Quintana, D.S., Abbott, M.J., Kemp, A.H. (2014) Anxiety Disorders are

- associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Front Psychiatry*; 5: 80.
- Chatterton, R.T.J., Vogelsong, K.M., Lu, Y.C., Ellman, A.B., Hudgens, G.A. (1996) Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin. Physiol.* 16, 433-448.
- Decaro, J.A., (2008) Methodological considerations in the use of salivary alpha-amylase as a stress marker in field research. *Am. J. Hum. Biol.* 20, 617—619.
- Diehr, M.C., Cherner, M., Wolfson, T.J., Miller, S.W., Grant, I., Heaton, R.K. (2003) The 50- and 100-item short forms of the paced auditory serial addition task (PASAT): Demographically corrected norms and comparisons with the full PASAT in normal and clinical samples. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 571–585.
- Direk, N., Dekker, M.J.H.J., Luik, A.I., Kirschbaum, C., de Rijke, Y.B., Hofman, A. (2016) The Very Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the General Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 11(10): e0164348.
- Dlugos, A., Zwanzger, P. (2012) Generalisierte Angststörung. In: Michael Kellner (Hrsg.), *Angststörungen- Klinik, Forschung, Therapie*, Stuttgart: Kohlhammer GmbH, S. 52.
- Domschke, K., Jacob, C., Gajewska, B., Warrings, B., Deckert, J., (2012) Generalisierte Angststörung. In: M Kellner, R Rupprecht (Hrsg.), *Angststörungen- Klinik, Forschung, Therapie* Stuttgart: Kohlhammer GmbH, S.129.
- Droste, S.K., Gesing, A., Ulbricht, S., Muller, M.B., Linthorst, A.C., Reul, J.M. (2003) Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology* 144, 3012-3023.
- DSM-V (2013): Diagnostik GAS [online] <https://cdn.websiteeditor.net/30f1112399154a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf>, S.222 [15.03.2020].
- Duchesne, A., Pruessner, J.C. (2013) Association between subjective and cortisol stress response depends on the menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 38, 3155–3159.
- Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, Tabarin A (2001): Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance- trained men. *European Journal of Endocrinology* 144, 363-368.
- Duclos, M., Tabarin, A. (2016) Exercise and Hypothalmo- Pituitary- adrenal axis. *Sports Endocrinology* 47, 12-26.

- Engert, V., Vogel, S., Efanov, S.I., Duchesne, A., Corbo, V., Ali, N., Pruessner, J.C. (2011) Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1294—1302.
- Ensari, I., Greenlee, T.A., Motl, R.W., Petruzello, S.J. (2015) Meta-analysis of acute exercise effects on state anxiety: An update of randomized controlled trials over the past 25 years. *Depression and Anxiety* 32, 624-634.
- Epel, E. (2000) Stress and body shape: stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. *Psychosom. Med.* 62 (5), 623–632.
- Fisher, A.J., Newman, M.G. (2013) Heart rate and autonomic response to stress after experimental induction of worry versus relaxation in healthy, high-worry, and generalized anxiety disorder individuals. *Biological Psychology* 93, 65– 74.
- Federenko, I., Wüst, S., Hellhammer, D.H., Dechoux, R., Kumsta, R., Kirschbaum, C. (2004) Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology* 29, 174-184.
- Friborg, O., Martinussen, M., Kaiser, S., Øverg, K.T., Rosenvinge, J.H. (2013) Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: A meta-analysis of 30 years of research, *Journal of Affective Disorders* 145 (2013) 143–155.
- Gaudlitz, K., Plag, J., Dimeo, F., Ströhle, A. (2015) Aerobic Exercise Training facilitates the effectiveness of cognitive behavioural therapy in panic disorder. *Depression and Anxiety*. 32:221–228.
- Gerber, M. (2008) Sportliche Aktivität und Stressreaktivität: Ein Review. *DZSM* 59, 168—174.
- Gibala, M.J., Little, J.P., Van Essen, M., Wilkin, G.P., Burgomaster, K.A., Safdar, A., Raha, S., Tarnopolsky, M.A. (2006) Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J. Physiol.*, 575 (3) 901-91.
- Gillen, J.B., Gibala, M.J. (2014) Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme* 39, 409–412.
- Goncalves, D.C., Pachana, N.A., Byrne, G.J. (2011) Prevalence and correlates of generalized anxiety disorder among older adults in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *J. Affect. Disord.* 132, 223–230.

- Gottschalk, M., Domschke, K. (2017) Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19 (2).
- Granger, D.A., Kivlighan, K.T., El-Sheikh, M., Gordis, E.B., Stroud, L.R. (2007) Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1098, 122—144.
- Gröschl, M., Wagner, R., Rauh, M., Dorr, H.G. (2001) Stability of salivary steroids: the influences of storage, food and dental care. *Steroids*; 66:737.
- Hackett, R.A., Steptoe, A., Kumari, M. (2014). Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (12), 4625–4631.
- Hackney, A. (2006) Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Rev Endocrinol Metab* 1 (6), 783-792.
- Hautala, A.J., Mälikallio, T.H., Kiviniemi, A., Laukkanen, R.T., Nissilä, S., Huikuri, H.V., Tulppo, M.P. (2003) Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285(4):1747-52.
- Hek, K., Direk, N., Newson, R.S., Hofman, A., Hoogendijk, W.J., Mulder, C.L., Tiemeier, H. (2013) Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 38, 300e305.
- Hellhammer, D., Wüst, S., Kudielka, B. (2009) Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 34, 163-171.
- Herbison, C.E. (2016) Characterization and novel analyses of acute stress response patterns in a population-based cohort of young adults: influence of gender, smoking, and BMI. *Stress* 19 (2), 139–150.
- Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C. (2003) Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.*, 24, 151- 180.
- Herold G. (2020) Kardiologie. In: Herold (Hrsg.), *Innere Medizin*, 28. Auflage, S. 242
- Herring, M.P., Jacob, M.L., Suveg, C., Dishman, R.K., O'Connor, P.J. (2012) Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother. Psychosom.* 81, 21–28.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., Kendler, K.S. (2001) A review and meta-analysis of the genetic

- epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 158(10):1568-1578.
- Hill, E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, A., Hackney, A.C. (2008) Exercise and circulating cortisol levels: The intensity of the threshold effect. *J Endocrinol. Invest.* 31, 587-591
- ICD-10-GM DIMDI. (2009) Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMIDI). In: Graubner B (eds.). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Jacobi, F., Höfler, M., Siebert, J. (2014) Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*; 23: 304-319
- Johanson, C.N., Österberg, T., Lernfelt, B., Ekström, J., Birkhed, D. (2015) Salivary secretion and drug treatment in four 70-year-old Swedish cohorts during a period of 30 years. *Gerodontology*. Sep;32(3):202-10.
- Jones, A. (2012) Adiposity is associated with blunted cardiovascular, neuroendocrine and cognitive responses to acute mental stress. *PLoS One* 7 (6), e39143.
- Karow, T., Lang-Roth, R. (2020) Stoffwechselerkrankung und Endokrinologie in Karow/Lang-Roth (Hrsg.) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 28. Auflage, S.719-731.
- Kendler, K.S., Hettema, J.M., Butera, F., Gardner, C.O., Prescott, C.A. (2003) Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 60, 789–796.
- Kessler, R.C., Andrade, L., Bijl, R., Offord, D., Demler, O., Stein, D.J. (2002) The effects of co-morbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. *Psychological Medicine*, 32, 1213–1225.
- Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., Dettenborn, L. (2009) Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 34 (1), 32–37.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H. (1993) The Trier Social Stress Test—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–81.

- Kiviniemi, A.M., Perkiomaki, N., Auvinen, J., Niemela, M., Tammelin, T., Puukka, K., Ruokonen, A., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Tulppo, M.P., Jarvelin, M.R. (2017) Fitness, Fatness, Physical Activity, and Autonomic Function in Midlife. *Med. Sci. Sports Exerc.*; 49:2459–2468.
- Klaperski, S., von Dawans, B., Heinrichs, M., Fuchs, R. (2012) Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? *Psychol. Sport Exerc.* 14, 266–274.
- Korman, N., Armour, M., Chapman, J., Rosenbaum, S., Kisley, S., Suetani, S., Firth, J., Siskind, D. (2019) High Intensity Interval Training (HIIT) for people with severe mental illness: A systematic review & meta-analysis of intervention studies- considering diverse approaches for mental and physical recovery. *Psychiatry Res.*, 112601.
- Kudielka, B.M., Gierens, A., Hellhammer, D.H., Wüst, S., Schlotz, W. (2012) Salivary Cortisol in Ambulatory Assessment—Some Dos, Some Don'ts, and Some Open Questions, *Psychosomatic Medicine* (74), 418-431.
- Kudielka, B.M., Hellhammer, D.H., Wüst, S. (2009) Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology* 34, 2–18.
- Kumsta, R., Entringer, S., Hellhammer, D.H., Wüst, S. (2007) Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1153-1157.
- Laurent, D., Schneider, K.E., Prusaczyk, W.K., Franklin, C., Vogel, S.M., Krssak, M., Petersen, K.F., Goforth, H.W., Shulman, G.I. (2000) Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2170—2175.
- Lejuez, C.W., Kahler, C.W., Brown, R.A. (2003) A modified computer version of the paced serial addition task (PASAT) as a laboratory based stressor. *Behavior Therapist*, 26, 290–293.
- Liu, Y., Yin, H., Ma, H., Yu, X., Liu, G., Guo, L., Geng, Q. (2020) The salivary- α -amylase level after stroop test in anxious patients can predict the severity of anxiety. *Neurosci Lett.* Jan 10;715:134613.
- Liu, J.J.W., Ein, N., Peck, K., Huang, V., Pruessner, J.C., Vickers, K. (2017). Sex differences in salivary cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test (TSST): a meta-analysis.

Psychoneuroendocrinology 82, 26–37.

- Lorig, F., Kießl, G.R.R., Laessle, R.G. (2015) Stress-related cortisol response and laboratory eating behavior in obese women. *Eat. Weight Disord.* 1–7.
- Löffler, G., Mössner, J. (2014): Gastrointestinaltrakt. In Löffler/Perides (Hrsg.) *Biochemie und Pathobiochemie*, 9. Auflage, Springer Verlag, S. 745-759.
- Löllgen, H., Leyk, D. (2018) Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int*, 115: 409-16.
- Löwe, B. (2008) Validation and Standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the General Population. *Medical Care*, S. 266-274.
- Mairböurl, H. (2019): Leistungsphysiologie. In: Stefan Silbernagel et al (Hrsg.), *Physiologie*, 9. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, S.676-684
- Mantella, R.C., Butters, M.A., Amico, J.A. (2008) Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 33(6), 773–781.
- Martens, E.J., de Jonge, P., Na, B., Cohen, B.E., Lett, H., Whooley, M.A. (2010) Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Archives of General Psychiatry* 67 (7), 750–758.
- Mathews, S.A., Kurien, B.T., Scofield, R.H. (2008) Oral manifestations of sjogren's syndrome. *J. Dent. Res.* 87, 308-318.
- Merom, D., Phongsavan, P., Wagner, R., Chey, T., Marnane, C., Steel, Z., Silove, D., Bauman, A. (2008) Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive behavioral therapy for anxiety disorders—a pilot group randomized trial. *J. Anxiety Disord.* 22 (6), 959–968.
- Merswolken, M., Deter, H.C., Siebenhuener, S., Orth-Gomér, K., Weber, C.S. (2013) Anxiety as predictor of the cortisol awakening response in patients with coronary heart disease. *Int. J. Behav. Med.* 20 (3), 461–467.
- Meyer, T.J., Mille, M.L., Metzger, R.L., Borkovec, T.D. (1990) Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav. Res. Ther.* 28, 487–495.
- Miller, R., Stalder, T., Jarczok, M., Almeida, D.M., Badrick, E., Bartels, M., Boomsma, D.I., Coe, C.L., Dekker, M.C.J., Donzella, B., Fischer, J.E., Gunnar, M.R., Kumari, M., Lederbogen, F., Power, C., Ryff, C.D., Subramanian, S.V., Tiemeier, H., Watamura, S.E,

- Kirschbaum C. (2016) The CIRCORT database: Reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from a meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology* 73: 16-23.
- Miller, G.E., Chen, E., Zhou, E.S. (2007) If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25-45.
- Miller, G.E., Cohen, S., Ritchey, A.K. (2002) Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid resistance model. *Health Psychology*, 21, 531–541.
- Moreno-Peral, P., Conejo-Cerón, S., Motrico, E., Rodríguez-Morejón, A., Fernández, A., García-Campayo, J., Roca, M., Serrano-Blanco, A., Rubio-Valera, M., ÁngelBellón, J. (2014) Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: A systematic review of cohort studies. *Journal of Affective Disorders* 168, 337–348.
- Nater, U.M., Hoppmann, C.A., Scott, S.B. (2013) Diurnal profiles of salivary cortisol and alpha-amylase change across the adult lifespan: evidence from repeated daily life assessments. *Psychoneuroendocrinology* 38 (12), 3167–3171
- Nater, U.M., Rohleder, N. (2009) Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34, 486—496.
- Nater, U.M., La Marca, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M.M., Ehlert, U. (2006) Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity — associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* 31, 49—58.
- Paschke, R. (2019): Endokrines System. In: Stefan Silbernagel (Hrsg.), *Physiologie*, 9. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, S.611-628.
- Peluso, M.A.M., Guerra de Andrade, L.H.S. (2005) Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. *Clinics* vol.60 (1)
- Pescatello, L.S., Arena, R., Riebe, D., Thompson, P.D. (2014) American College of Sports Medicine Guidelines for exercise testing and prescription. 9. Edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 456.
- Petzold, M., Bischoff, S., Rogoll, J., Plag, J., Teran, C., Brand, R., Ströhle, A. (2016) Physical activity in outpatients with mental disorders: status, measurement and social cognitive

determinants of health behavior change, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(7):639-650.

Pires, N.M., Dong, T. (2014) Measurement of salivary cortisol by a chemiluminescent organic-based immunosensor. *Biomed Mater* 24(1):15-20.

Plag, J., Schmidt-Hellinger, P., Klippstein, T., Mumm, J.L.M., Wolfarth, B., Petzold, M., Ströhle, A. (2020) Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 76, 102311

Plag, J., Ergec, D.L., Fydrich, T., Ströhle, A. (2019) High- Intensity Interval Training in Panic Disorder Patients, *J Nerv Ment Dis* 207 184-187.

Plag, J., Hoyer, J. (2019) Die Generalisierte Angststörung – ein Update. *PSYCH up2date* 13 (03) 243-260.

Plag, J., Schumacher, S., Ströhle, A. (2014) Generalisierte Angststörung, in *Der Nervenarzt*, Nr. 9, S. 1185-1194.

Plag, J., Schuhmacher, S., Schmid, U., Ströhle, A. (2013) Baseline and acute changes in the HPA system in patients with anxiety disorders: the current state of research. *Neuropsychiatry* 3 (1), 45-62.

Powers, M.B., Medina, J.L., Burns, S., Kauffman, B.Y., Monfils, M., Asmundson, G.J., Diamond, A., McIntyre, C., Smits, J.A. (2015) Exercise augmentation of exposure therapy for PTSD: rationale and pilot efficacy data. *Cogn. Behav. Ther.* 44 (4), 314–327.

Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H. (2003) Two Formulas for Computation of the Area Under the Curve Represent Measures of Total Hormone Concentration Versus Time-Dependent Change, *Psychoneuroendocrinology* 28, 916-31.

Pruessner, J.C., Wolf, O.T., Hellhammer, D.H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., Kirschbaum, C. (1997.) Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* 61, 2539-2549.

Reeves, J.W., Fisher, A.J., Newman, M.G., Granger, D. (2016) Sympathetic and hypothalamic-pituitary-adrenal asymmetry in generalized anxiety disorder, *Psychophysiology*, 53, 951–957.

Rimmele, U., Seiler, R., Marti, B., Wirtz, P.H., Ehlert, U., Heinrichs, M. (2009) The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 34, 190–198.

Rimmele, U., Zellweger, B.C., Marti, B., Seiler, R., Mohiyeddini, C., Ehlert, U., Heinrichs, M.

- (2007) Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men. *Psychoneuroendocrinology* 32, 627-635.
- Rohleder, N., Nater, U.M. (2008) Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodical considerations. *Psychoneuroendokrinology* 34, 469-85
- Rohleder, N., Wolf, J.M., Maldonado, E.F., Kirschbaum, C. (2006) The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of salivary flow rate. *Psychophysiology*, 43, 645-652
- Rohleder, N., Nater, U.M., Wolf, J.M., Ehlert, U., Kirschbaum, C. (2004) Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Ann. N.Y. Acad.Sci.* 1032, 258—263.
- Rosenbaum, S., Sherrington, C., Tiedemann, A. (2015) Exercise augmentation compared with usual care for post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 131 (5), 350–359.
- Saghaei, M., Saghaei, S. (2011) Implementation of an open-source customizable minimization program for allocation of patients to parallel groups in clinical trials. *JBISE* 4, 734–739.
- Sanchis-Gomar, F., Alis, R., Rampinini, E., Bosis, A., Romagnoli, M., Lombardi, G., Lippi, G. (2017) Alpha-amylase Serum Levels in Professional Soccer Players Are Not Related With Physical Fitness. *J Sports Med Phys Fitness* 57(3):214-218.
- Schumacher, S., Kirschbaum, C., Fydrich, T., Ströhle, A. (2013) Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders?—A review of preliminary findings and their interactions with cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 729–743.
- Schwarz, L.A., Luo, L. (2015) Organization of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System, *Current Biology* (25), 1051-1056.
- Selye, H. (1946) The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab.* 117-230.
- Serova, L.I., Gueorguiev, V., Cheng, S.Y., Sabban, E.L. (2008) Adrenocorticotrophic hormone elevates gene expression for catecholamine biosynthesis in rat superior cervical ganglia and locus coeruleus by an adrenal independent mechanism. *Neuroscience* 153 1380–1389.

- Sheehan, D., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C. (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.
- Slater, J.D., Hartog, M., Fraser, R., Rantzen, B. (1962) Dexamethasone suppression test in diagnosis in Cushing's syndrome. *Br Med J*.;1(5292):1584-6.
- Sothmann, M.S., Buckworth, J., Claytor, R.P., Cox, R.H., White-Welkley, J.E., Dishman, R.K. (1996) Exercise training and the cross-stressor adaptation hypothesis. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 24,267—287.
- Stedte, S., Stadler, T., Dettenborn, L., Klumbies, E., Foley, P., Beesdo-Baum, K., Kirschbaum, C. (2011) Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry Research* 186, 310-314.
- Strahler, J., Skoluda, N., Kappert, M.B., Nater, M. (2017) Simultaneous measurement of salivary cortisol and alpha-amylase: Application and recommendations, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 83 (2017) 657–677.
- Strahler, J., Fuchs, R., Nater, U.M., Klaperski, S. (2016) Impact of physical fitness on salivary stress markers in sedentary to low-active young to middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 68, 14–19.
- Strahler, J., Kirschbaum, C., Rohleder, N. (2011) Association of blood pressure and antihypertensive drugs with diurnal alpha-amylase activity. *Int. J. Psychophysiol.* 81(1), 31–37.
- Stranahan, A.M., Khalil, D., Gould, E (2007) Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus* 17, 1017—1022.
- Ströhle, A., Gensichen, J., Domschke, K. (2018) The diagnosis and treatment of anxiety disorders. In: *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 37, S. 611-20.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Firth, J., Cosco, T., Veronese, N., Salum, G.A., Schuch, F.B. (2017) An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: a meta-analysis. *Psychiatr. Res.* 249, 102–108.
- Taylor, S., Abramowitz, J. S., McKay, D. (2012) Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(5), 583–589.
- Thayer, J.F., Lane, R.D. (2009) Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral*

Reviews 33, 81–88.

- Tiller, J.W., Biddle, N., Maguire, K.P., Davies, B.M. (1988) The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*;23:261–70.
- Toghanian, S., Dibonaventura, M., Järbrink, K. (2014) Economic and humanistic burden of illness in generalized anxiety disorder: an analysis of patient survey data in Europe. *Clinicoecon Outcomes Res* 6: 151-163.
- Traustadóttir, T., Bosch, P.R., Cantu, T., Matt, K.S. (2004) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: effects of aging and fitness. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(7):3248-54.
- Tully, P.J., Cosh, S.M. (2013) Generalized anxiety disorder prevalence and comorbidity with depression in coronary heart disease: a meta-analysis. *J Health Psychol*; 18: 1601-1616.
- Vargas, I., Lopez-Duran, N. (2017) Investigating the effect of acute sleep deprivation on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis response to a psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology* 79, 1–8.
- von Dawans, B., Kirschbaum, C., Heinrichs, M. (2011) The Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G): A new research tool for controlled simultaneous social stress exposure in a group format. *Psychoneuroendocrinology*. May;36(4):514-22.
- Wagner, C. (2019): Neurovegetative Regulation. In: Stefan Silbernagel et al (Hrsg.), *Physiologie*, 9. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, S. 869-883.
- Wartburton, D. (2006) Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc* J174 (6), 801- 809.
- Weiner, H. (1992) *Perturbing the organism: The biology of stressful experience*. Chicago: University of Chicago Press.
- Weston, K.S., Wisløff, U., Coombes, J.S. (2014) High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.*, 48 (16) 122-127.
- Wittchen, H.U., Jacobi, F. (2005) Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 357–376.
- World Health Organization (2019) The 11th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11) – Generalized Anxiety Disorder. [online]

<https://icd.who.int/dev11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1712535455>. [09.03.2020].

World Health Organization (2010) Global recommendations on physical activity for health [online] https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/ [16.03.2020].

Wirtz, P.H., von Känel, R., Emini, L., Ruedisueli, K., Groessbauer, S., Maercker, A., Ehlert, U. (2007). Evidence for altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis functioning in systemic hypertension: blunted cortisol response to awakening and lower negative feedback sensitivity. *Psychoneuroendocrinology* 32 (5), 430–436.

Wyss, T., Boesch, M., Roos, L., Tschopp, C., Frei, K.M., Annen, H., La Marca, R. (2016) Aerobic Fitness Level Affects Cardiovascular and Salivary Alpha Amylase Responses to Acute Psychosocial Stress. *Sports Med Open* 2:33.

Yigla, M., Berkovich, Y., Nagler, R.M. (2007) Oxidative stress indices in Copd-Broncho-Alveolar lavage and salivary analysis. *Arch.Oral Biol.* 52, 36-43.

Zahn, D., Petrak, F., Franke, L., Hägele, A.K., Juckel, G., Lederbogen, F., Neubauer, H., Norra, C., Uhl, I., Herpertz, S. (2015) Cortisol, platelet serotonin content, and platelet activity in patients with major depression and type 2 diabetes: an exploratory investigation. *Psychosom. Med.* 77 (2), 145–155.

Zänkert, S., Bellingrath, S., Wüst, S., Kudielka, M. (2019) HPA axis responses to psychological challenge linking stress and disease: What do we know on sources of intra- and interindividual variability? *Psychoneuroendocrinology* 105, 86-97.

Zschucke, E., Renneberg, B., Dimeo, F., Wüstenberg, T., Ströhle, A. (2015) The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for HPA axis negative feedback. *Psychoneuroendocrinology* 51:414-25.

Zuckerman, S. (1932) The comparative Physiology of the menstrual cycle. *Br Med J.* 17;2(3754):1093-1097.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Joulina Petzka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuroendokrine Effekte eines hochintensiven Intervalltrainings bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung/ Neuroendocrine effects of a high intensity interval training of patients with a generalized anxiety disorder“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichtet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 12.02.2021

Unterschrift:

7. Lebenslauf

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

8. Danksagung

Ich möchte zunächst meinen Respekt für das Team der Spezialambulanz für Angsterkrankungen der Charité für ihren Einsatz sowohl in der klinischen Forschung als auch in der Patientenversorgung bekunden. Besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Studienleiter Dr. med Jens Plag für die unermüdliche Unterstützung in der Durchführung der Studie und beim Verfassen der Monografie. Auch meinem Doktorvater Prof. Dr. med Andreas Ströhle möchte ich für die Betreuung dieser Arbeit danken. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Moritz Petzold für die Unterstützung in der Datenauswertung bedanken. Auch gilt Tonja Leonie Kühnel, Monique Strittmatter und Nora Jung ausdrücklicher Dank für die gemeinsame Datenerhebung und nie endende gegenseitige Motivation.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Katrin und Michael, meiner Schwester Josefine und meinem Partner Julius, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und mir immer den Rücken freigehalten haben. Ich danke euch für die uneingeschränkte Unterstützung. Auch meinen Freunden danke ich für ihren mentalen Beistand. Ihr habe die Zeit des Studiums unvergesslich gemacht!