

DISSERTATION

Assoziation der klinischen Symptomschwere und Kortisol-
Erhöhung bei Patient*innen mit Generalisierter Angststörung
Association between clinical symptom severity and cortisol
increase in patients with generalized anxiety disorder

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Monique Strittmatter

Erstbetreuer: PD Dr. med. Jens Plag

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis.....	7
Abstract Deutsch	8
Abstract English	9
1. Einleitung	10
1.1 <i>Generalisierte Angststörung</i>	10
1.1.1 Definition	10
1.1.2 Epidemiologie	10
1.1.4 Symptomatik	14
1.1.5 Diagnostik	15
1.1.7 Therapie.....	18
1.1.8 Prognose	19
1.2 <i>Kortisol</i>	21
1.2.1 Biosynthese und chemische Eigenschaften.....	21
1.2.2 Chronophysiologie	21
1.2.3 Neuroendokrine Regulation (HPA-System).....	21
1.2.4 Transport im Blut	22
1.2.5 Molekulare Wirkmechanismen	22
1.2.6. Akute und chronische Wirkung.....	23
1.2.7 Abbau und Elimination	24
1.2.9 Einflussfaktoren	25
1.2.10 Zusammenhänge mit Erkrankungen.....	26
1.3 <i>Kortisol und Angststörungen</i>	27
1.3.1 Kortisol und Generalisierte Angststörung.....	28
2. Fragestellung	31
2.1 <i>Hypothesen</i>	31

3. Methodik	32
3.1 Studiendesign	32
3.1.1 Studienablauf.....	32
3.2 Patient*innen	33
3.2.1 Rekrutierung.....	33
3.2.2 Eingangsuntersuchungen.....	33
3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.3 Erhebung der klinischen Parameter	35
3.3.1 Penn State Worry Questionnaire (PSWQ-D; PSWQ-pw).....	35
3.3.2 Hamilton Anxiety Rating Scale (Ham-A).....	36
3.3.3 Anxiety Control Questionnaire (ACQ)	37
3.3.4 Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D).....	38
3.3.5 Screening of Somatoform Disorders (SOMS-2, SOMS-7T)	39
3.4 Ermittlung des Speichel-Kortisol (sC)	40
3.5 Datenanalyse.....	42
3.5.1 Deskriptive Statistik	43
3.5.2 Konfirmatorische Datenanalyse	43
3.5.3 Explorative Datenanalyse.....	43
4.1 Patient*innencharakteristika	44
4.1.1 Demographische Variablen	44
4.1.2 Klinische Parameter (Fragebögen).....	45
4.2 Korrelationen	47
4.2.1 Zusammenhang der Kortisolsekretion (AUC) mit Angststärke (PSWQ und Ham-A)	47
4.2.2 Einfluss der demographischen Daten	48
4.2.3 Einfluss von Depressivität, Angstkontrollfähigkeit und Somatisierungssymptomatik	51
5. Diskussion	54
5.1 Zusammenhang Speichelkortisol mit Angststärke der Generalisierten Angststörung	54
5.1.1 Einordnung in die Literatur	55
5.1.2 Limitationen	57
5.2 Bedeutung möglicher Einflussfaktoren	58
5.2.1 Demographische Variablen als mögliche Einflussfaktoren	59
5.2.2 Depressivität als möglicher Einflussfaktor	61

5.2.3 Angstkontrollfähigkeit als möglicher Einflussfaktor	62
5.2.4 Somatisierung als möglicher Einflussfaktor	63
5.4 Zusammenfassung und Ausblick.....	64
6. Literaturverzeichnis.....	66
7. Eidesstattliche Versicherung	86
8. Lebenslauf	877
9. Danksagung	879
10. Bescheinigung Statistikerin.....	90

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Anxiety Control Questionnaire
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AUC	Area Under The Curve
AUCG	Area Under The Curve With Respect To Ground
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CAR	Cortisol Awakening Response
CBG	Kortisol Binding Globulin
CLIA	Chemilumineszenz Immunoassay
CRH	Corticotropin-Relaensing Hormone
CT	Computertomographie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
GAD	Generalised Anxiety Disorder
GAD-2	Generalised Anxiety Disorder Assessment 2-Item
GAD-7	Generalised Anxiety Disorder Assessment 7-Item
GADSS	Generalized Anxiety Disorder Severity Scale
GAS	Generalisierte Angststörung
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GRE	Glucocorticoid Response Elements
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale
Ham-A	Hamilton-Angst-Skala
Ham-D	Hamilton-Depressions-Skala
HIIT	Hight-Intensity Interval Training
HPA-System	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System)
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IUT	Therapie der Unsicherheitsintoleranz
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LIT	Low Intensity Training
MBCT	Mindfulness-Based Cognitive Therapy

MCQ	Meta-Cognitions Questionnaire
M	Mittelwert
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MKT	Metakognitive Therapie
MR	Mineralokortikoid Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl der Patient*innen
OR	Odds Ratio
PSWQ	Penn State Worry Questionnaire
PSWQ-D	Penn State Worry Questionnaire - Deutsche Version
PSWQ-pw	Penn State Worry Questionnaire past week
p	probabilitas
r	Pearson Korrelationskoeffizient
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SATB1	Special AT-Rich Sequence-Binding Protein-1
sC	Speichelkortisol
SCID-5	Structured Clinical Interview for DSM-5
SD	Standartabweichung
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOMS	Screening of Somatoform Disorders
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TSST	Trier Social Stress Test
WDQ	Worry Domains Questionnaire

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Speichelkortisol Tagesprofile	46
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der klinischen Parameter	45
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der neuroendokrinen Parameter	46
Tabelle 3: Korrelation klinischer und neuroendokriner Parameter	47
Tabelle 4: Korrelation des Alters mit neuroendokrinen Parametern.....	48
Tabelle 5: Korrelation des Alters mit klinischen Parametern	49
Tabelle 6: Korrelation ängstlicher und depressiver Symptomatik	51
Tabelle 7: Korrelation Angstkontrollfähigkeit und Angststärke	52
Tabelle 8: Korrelation Somatisierung und Angststärke	53

Abstract Deutsch

Hintergrund

Die Pathophysiologie der Generalisierter Angststörung (GAS) ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Zusammenhänge mit Veränderungen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System) werden diskutiert. Die Erkrankung wird trotz einer hohen Prävalenz in der ärztlichen Praxis häufig nicht erkannt oder unterschätzt. Bislang steht zur Diagnostik kein objektiv messbarer Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer GAS zur Verfügung. Ein Teil der Betroffenen spricht nicht auf die derzeitigen Therapieoptionen an.

Ziel

Zum weiteren Erkenntnisgewinn über die Pathophysiologie der GAS, wurde die Forschungsfrage gestellt, ob höheres Speichelkortisol (sC) positiv mit der Stärke der Angstsymptomatik assoziiert ist. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie könnte zu Weiterentwicklungen in Diagnostik und Therapie der GAS beitragen.

Methoden

Im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie wurde bei 33 Personen mit einer GAS anhand von klinisch etablierten Fragebögen die Angststärke erhoben und als neuroendokriner Parameter ein sC-Profil im Tagesverlauf erfasst. Anschließend wurde eine Korrelation zwischen der Symptomschwere und der Höhe der Kortisolkonzentration sowie weiteren klinischen Parametern durchgeführt.

Ergebnisse

Entgegen den Hypothesen wurde keine Korrelation zwischen Kortisolhöhe und Angstschwere festgestellt.

Fazit

Weitere Forschung ist notwendig, um die Pathophysiologie der GAS aufzuklären und darauf aufbauend diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zu verbessern.

Schlüsselworte

Kortisol, Angst, GAS, Korrelation, Pathophysiologie, Diagnostik

Abstract English

Background

The pathophysiology of generalized anxiety disorder (GAD) is still largely unknown. Relationships with changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis (HPA axis) are discussed.

Despite its high prevalence, the disease is often not recognized or is underestimated in medical practice. So far, no objectively measurable parameter for assessing the severity of GAD has been available for diagnostics. Some of those affected do not respond to the current treatment options.

Aim

To gain further knowledge about the pathophysiology of GAD, the research question was asked whether higher salivary cortisol (sC) is positively associated with symptom severity. A better understanding of pathophysiology could provide the basis for innovations in the diagnosis and therapy of GAD.

Methods

As part of a randomized controlled study, the level of anxiety in 33 people with GAD was assessed using clinically established questionnaires and a sC profile was recorded as neuroendocrine parameters over the course of the day. A correlation was carried out between the clinical severity of anxiety and the level of cortisol concentration and other clinical parameters.

Results

Contrary to the hypotheses, no correlation between cortisol level and anxiety severity was found.

Conclusion

Further research is necessary to clarify the pathophysiology of GAD as a basis to improve diagnostic and therapeutic possibilities.

Key words

Cortisol, anxiety, GAD, correlation, pathophysiology, diagnostic

1. Einleitung

1.1 Generalisierte Angststörung

1.1.1 Definition

Die GAS zeichnet sich durch mindestens sechs Monate vorherrschende exzessive und unkontrollierbare alltagsbezogene Sorgen und Befürchtungen aus. Die Sorgen beziehen sich in der Regel auf mehrere oder wechselnde Lebensbereiche. Die Erkrankung geht häufig mit variablen psychischen und körperlich vegetativen Symptomen einher und ist subjektiv stark beeinträchtigend (World Health Organization, 1993; American Psychiatric Association, 2013).

1.1.2 Epidemiologie

Die 12-Monatsprävalenz der GAS beträgt in Deutschland 2,2%. Frauen sind mit knapp zwei Dritteln häufiger betroffen als Männer (64% versus 36%; Bandelow et alii (et al.), 2021; Jacobi et al., 2014). Die Lebenszeitprävalenz beträgt bei Frauen 6,6% und bei Männern 3,6% (Altemus et al., 2014).

Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten und hat die höchste Prävalenz im mittleren und älteren Erwachsenenalter (Lieb et al., 2005; Wittchen, 2002). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 32 Jahren (Altemus et al., 2014).

Studienergebnisse legen nahe, dass GAS-Patient*innen die ärztliche Grundversorgung häufig frequentieren („High Health Care Utilizer“; Wittchen, 2002). Gemäß Stichproben erfüllten in der ärztlichen Primärversorgung mindestens 4% aller Patient*innen die Diagnosekriterien einer GAS (weitere 1,3% fehlte lediglich die sechsmonatige Dauer). Bei etwa einem Drittel (34%) der GAS-Patient*innen, welche eine allgemeinärztliche Praxis aufsuchten, wurde die Diagnose gestellt. Unter den richtig diagnostizierten Patient*innen erhielten 21% Antidepressiva, 7% Phytopharmaka und 12% eine Psychotherapie. Insgesamt 44% erhielten trotz richtiger Diagnosestellung keinerlei fachspezifische Behandlung oder Überweisung. Bei GAS mit vorliegendem komorbidem depressivem Syndrom lag die Erkennungsrate einer GAS in der hausärztlichen Versorgung mit 43% etwas höher (Wittchen et al., 2002).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathophysiologie der GAS ist nicht abschließend geklärt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen im Sinne des biopsychosozialen Modells aus (Engel, 1977).

Genetik:

In Zwillingsstudien wird die Heritabilität mit etwa 30% angegeben. Der Einfluss des familiären Umfeldes ist noch unklar, da es zu wenig Adoptionsstudien gibt (Hettema et al., 2001). In einer genomweiten Assoziationsstudie wurden Polymorphismen an mehreren potenziell bedeutsamen Genloki gefunden (unter anderem auf Chromosom 3 nahe special AT-rich sequence-binding protein-1 (SATB1; Levey et al., 2020). SATB1 ist ein Genmodulator, welcher wichtig für neuronale Plastizität ist und unter anderem Einfluss auf die Expression von Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Corticotropin-releasing Hormone (CRH) ausübt (Balamotis et al., 2012). Zudem gibt es Hinweise auf weitere Polymorphismen in Kandidatengenen, welche mit monoaminergem und katecholaminergem Neurotransmission zusammenhängen (Gottschalk & Domschke, 2017). Auch Umwelteinflüsse wie traumatische Kindheitserlebnisse mit konsekutiver Veränderung der Epigenetik könnten auf der Basis der aktuellen Datenlage als Vulnerabilitätsfaktor bei der Entstehung der GAS eine Rolle spielen (Baumann et al., 2013).

Neuroendokrinologie:

Es ist umstritten, ob eine Veränderung im Bereich des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-Systems) bei GAS-Patient*innen vorliegt. Insbesondere bei älteren Betroffenen ließ sich eine mit dem Ausmaß der Angst korrelierende, erhöhte Kortisolkonzentration finden (Mantella et al., 2008). Durch Gabe von Escitalopram ließ sich die Angstsymptomatik und gleichermaßen die Kortisolkonzentration senken (Lenze et al., 2011). Kortisolerhöhungen bei der GAS könnten jedoch auch auf eine komorbide Depression zurückzuführen sein, da eine erhöhte Aktivität des HPA-Systems bei der Depression mittlerweile als gesichert gelten kann (Vreeburg et al., 2010; Mikulska et al., 2021).

Andere Studien konnten keine Unterschiede der Kortisolkonzentration zwischen GAS Patient*innen und gesunden Personen feststellen (Pomara et al., 2005). Evidenzbasierte definitive Aussagen zu Veränderungen des HPA-Systems bei der GAS können angesichts der gegenwärtigen limitierten und widersprüchlichen Studienlage nicht getroffen werden (Mantella et al., 2008).

Physiologie:

Eine weitaus stärkere Evidenzlage existiert hingegen hinsichtlich einer verminderten Herzratenvariabilität und einem konsekutiv erhöhten kardiovaskulärem Risiko bei GAS-Patient*innen (Chalmers et al., 2014). Dies könnte auf eine mangelnde parasympathische Inhibition mit resultierender Dominanz des sympathischen Nervensystems zurückzuführen sein (Thayer& Lane, 2000).

Neuroanatomie:

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt hirnmorphologische Auffälligkeiten bei GAS-Patient*innen. Bildgebend lässt sich eine Volumenänderungen der grauen und weißen Substanz in verschiedenen Hirnarealen (insbesondere im limbischen System und präfrontalen Kortex) zeigen. Diese Volumenänderungen korrelierten häufig sowohl mit der Angststärke als auch mit der Erkrankungsdauer sowie mit kognitiven Dysfunktionen (Kim et al., 2018; Moon & Jeong, 2017; Moon & Jeong, 2015). Bezüglich der funktionellen Hirnanatomie besteht eine heterogene Studienlage. Bei Konfrontation mit störungsspezifischen Stimuli ließen sich sowohl Hypo- und Hyperaktivierungen im limbischen System und im präfrontalen Cortex zeigen (Fonzo& Etkin, 2017).

Psychologische Modelle:

Von den zahlreichen psychologischen Theorien zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer GAS sind im Folgenden fünf gegenwärtig am besten empirisch abgesicherten Modelle hervorgehoben.

Die „Vermeidungstheorie von Sorgen“ wertet Sorgen als eine verbale Gedankenaktivität, welche mentale Bilder und die damit assoziierte somatische und emotionale Aktivierung unterdrückt. Das Ausbleiben der somatischen und emotionalen Erfahrung verhindert die Verarbeitung von Angst, welche für eine erfolgreiche Gewöhnung und Extinktion erforderlich wäre. Sorgen können daher als ineffektiver kognitiver Versuch der Problemlösung angesehen werden. Durch das Vermeiden der aversiven körperlichen und emotionalen Erfahrung, die normalerweise bei einer Angstkonfrontation auftreten würde, kommt es zu einer negativen Verstärkung der Sorgen. Ein weiterer positiver Verstärker ist die Annahme, dass das Sorgen zur Motivation oder Problemlösung und Vermeidung künftiger Probleme beitragen. Diese Annahme wird wiederum verstärkt, wenn negative Zukunftereignisse nicht eintreten oder erfolgreich bestritten werden (Behar et al., 2009; Borkovec, 1994).

Ein anderes Modell besagt, dass eine erhöhte „Unsicherheitsintoleranz“ für die Entstehung und Aufrechterhaltung der GAS verantwortlich sei. GAS-Patient*innen empfinden neue, unklare, unkontrollierbare oder ungewisse Situationen übermäßig als Stressor. Sie reagieren daraufhin mit Sorgen und glauben, diese können helfen mit Ereignissen umzugehen oder diese zu verhindern. Die Sorgen führen allerdings zu einer negativen Problemorientierung und Vermeidung, welche die Sorgen wiederum aufrechterhalten und verstärken (Behar et al., 2009; Dugas & Koerner, 2005).

Laut dem sogenannten „Metakognitiven Modell“ bestehen zwei Arten von Sorgen: Wenn Menschen mit externen Ereignissen (angstauslösenden Situationen, Körpersymptomen) konfrontiert werden, reagieren sie zunächst mit konkreten Sorgeninhalten. Diese werden Typ 1 Sorgen genannt. Während des Ablaufes von Typ 1 Sorgen, werden positive oder negative Glaubenssätze über Sorgen aktiviert. Beispielsweise werden positive Annahmen über die Sinnhaftigkeit der Sorgen aktiv (z.B. „Sorge ist Vorsorge“). Häufig werden auch negative Annahmen über Sorgen aktiv. Es wird beispielsweise befürchtet, dass die Sorgen unkontrollierbar oder gar gefährlich seien. GAS-Patient*innen beginnen sich also Sorgen über ihre Typ 1 Sorgen zu machen. Diese „Sorgen über die Sorgen“ werden nach Wells „Metasorgen“ oder Typ 2 Sorgen genannt. Der Theorie nach unterscheidet das Auftreten dieser Metasorgen GAS-Patient*innen von gesunden Personen. Wells nimmt an, dass Typ 2 Sorgen mit ineffektiven Strategien einhergehen, welche darauf abzielen die Sorgen zu vermeiden. Dazu gehören kontrollierende Verhaltensweisen, Gedanken oder Emotionen wie beispielsweise Rückversicherung, Meiden von Situationen, Gedankenunterdrückung oder Ablenkung (Behar et al., 2009; Wells, 1995).

Ein weiteres Modell ist das „Emotions Dysregulations Model“. Hier gibt es vier Grundannahmen, die eine Entstehung und Aufrechterhaltung einer GAS begünstigen: 1. GAS-Patient*innen haben ein ausgeprägteres emotionales Arousal - empfinden also verstärkt Emotionen. 2. GAS-Patient*innen haben ein schlechteres Verständnis ihrer Emotionen und werden durch diese deshalb mehr gestresst. 3. GAS-Patient*innen haben negativere Einstellungen gegenüber Emotionen (z.B. sie seien gefährlich) 4. GAS-Patient*innen haben maladaptive Emotionsregulations-Mechanismen, welche die ursprüngliche Emotion noch verschlimmern (Behar et al., 2009; Mennin et al., 2005).

Das „Akzeptanzbasierte Model“ geht davon aus, dass ein problematisches Verhältnis zu inneren Erfahrungen (Gedanken, Gefühlen oder Körperempfindungen) vorliegt. Das bedeutet, dass die Person diese inneren Erfahrungen entweder negativ bewertet oder damit „verschmilzt“. Um dies

zu vermeiden werden Sorgen oder Verhaltensrestriktionen eingesetzt (Behar et al., 2009; Roemer & Orsillo, 2006).

Gemeinsam ist den fünf Modellen die Betonung der Vermeidung innerer affektiver Erfahrungen wie Gedanken, Glaubenssätze und Emotionen (Behar et al., 2009).

Als mögliche weitere ätiologische Faktoren werden eine unsichere Bindung oder Traumaerfahrung in der Kindheit genannt. Auch defizitäre interpersonelle Fähigkeiten könnten zur Entstehung und Aufrechterhaltung der GAS beitragen (Behar et al., 2009; Borkovec, 1994).

1.1.4 Symptomatik

Das Leitsymptom der GAS sind exzessive Sorgen oder Befürchtungen, die an den meisten Tagen innerhalb der letzten sechs Monate vorlagen (World Health Organization, 1993; American Psychiatric Association, 2013).

Die 10. Version der International Statistical Classification of Diseases (ICD-10) spricht von "frei flottierender" Angst (World Health Organization, 1993). Die Sorgen und Erwartungsängste sind generalisiert auf unterschiedliche Bereiche des täglichen Lebens (z.B. Arbeit, Familie, Finanzen, Leistung, Gesundheit, Soziales, Sicherheit) bezogen. Sie sind dabei exzessiv, aber nicht unrealistisch (Plag & Hoyer, 2019). Es besteht eine subjektive Unkontrollierbarkeit (Becker et al., 2003). Typischerweise zeigen GAS-Patient*innen ein Rückversicherungs- und Vermeidungsverhalten (Bandelow et al., 2013). Zudem sind Sorgen über die permanente Besorgtheit („Metasorgen“) charakteristisch (Behar et al., 2009). Sorgeninhalte variieren je nach Lebensalter. Ältere GAS-Patient*innen sorgen sich mehr um ihre eigene Gesundheit („Ich-Bezug“) und das Wohl ihrer Familie wohingegen jüngere Patient*innen sich mehr um die Zukunft oder die Gesundheit von Bezugspersonen sorgen. Das rückversichernde Verhalten und der Schweregrad der Angststörung sind im Alter geringer ausgeprägt, die subjektiv erlebten Einschränkungen durch ihre Sorgen sind jedoch größer (Nilsson et al., 2019). Die Besorgnis wird von heterogenen Symptomen begleitet. Insbesondere handelt es sich um psychische Symptome (Reizbarkeit, Nervosität, Depersonalisation, Derealisation etc.), und unspezifische körperliche, v.a. autonom-vegetative Symptome (Übelkeit, Benommenheit, Schwitzen, Tachykardie, Tachypnoe, Schwindel, Zittern, Mundtrockenheit, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Spannungskopfschmerzen, Zittern, Anspannung, muskuloskelettale Schmerzen etc.) (World Health Organization, 1993a, b; American Psychiatric Association, 2013). Oft geben die somatischen Begleitsymptome Anlass zu einer primären allgemeinärztlichen Vorstellung

(Bandelow et al., 2013). Die psychovegetative Begleitsymptomatik variiert je nach Altersgruppen: Jüngere Patient*innen zeigen ein höheres autonomes Arousal, eine erhöhte Muskelspannung und Reizbarkeit. Im Alter nimmt die Erschöpfungssymptomatik zu (Nilsson et al., 2019). Auch geschlechterabhängig präsentiert sich die Erkrankung etwas unterschiedlich. Während Frauen häufiger körperliche Beschwerden wie Fatigue, Muskelverspannungen, autonome, kardiorespiratorische und gastrointestinale Symptome beklagen, berichten Männer häufiger über interpersonelle Schwierigkeiten als Folge von exzessivem Sorgen (Altemus et al., 2014).

1.1.5 Diagnostik

In Anamnese (und ggf. Fremdanamnese) können gezielte Fragen nach dem Vorliegen von Symptomen einer GAS gemäß der ICD-10 oder den Kriterien der 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) gestellt werden (World Health Organization, 1993; American Psychiatric Association, 2013). In der deutschen S3-Leitlinie zu Angststörungen werden folgende vier Screeningfragen für das Vorliegen einer GAS benannt: “Fühlen Sie sich nervös oder angespannt? Machen Sie sich häufig über Dinge mehr Sorgen als andere Menschen? Haben Sie das Gefühl, ständig besorgt zu sein und dies nicht unter Kontrolle zu haben? Befürchten Sie oft, das sein Unglück passieren könnte?” (Bandelow et al., 2021).

Als wissenschaftlich validierter Kurzfragebogen kann das “Generalised Anxiety Disorder Assessment” (GAD-2 mit einem Grenzwert von 3 /GAD-7 mit einem Grenzwert von 7-10) zur Erkennung einer GAS eingesetzt werden (Plummer et al., 2016).

Zur Absicherung der Diagnosestellung können strukturierte Interviews wie das Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5) eingesetzt werden, welches auf den Kriterien des DSM-5 beruht. Unter Verwendung standardisierter und etablierter Messinstrumente, wie dem Penn State Worry Questionnaire (PSWQ; Meyer et al., 1990), dem Worry Domains Questionnaire (WDQ; Tallis et al., 1992) und dem Meta-Cognitions Questionnaire (MCQ; Cartwright-Hatton & Wells, 1997), können neben Schweregrad der Sorgen auch Sorgeninhalte und Metakognitionen genauer erfasst werden.

Zur Einschätzung der Ausprägung einer allgemeinen Angstsymptomatik sowie zur Verlaufsdokumentation eignen sich diagnoseunspezifische Angst-Ratingskalen wie die Hamilton-Angst-Skala (HAMA; Hamilton, 1959). Neben einer Abgrenzung zu anderen psychischen Erkrankungen (s. unten) sollte leitliniengemäß ein Ausschluss organischer Ursachen eines psychovegetativen Syndroms erfolgen. Hierzu sollte neben Anamnese und körperlicher

Untersuchung eine Blutabnahme durchgeführt werden. Dabei sollte ein kleines Blutbild, der Blutzucker, die Elektrolyte (Kalzium, Kalium) und das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) bestimmt werden. Außerdem sollte ein Elektrokardiogramm (EKG) mit Rhythmusstreifen durchgeführt werden. Darüber hinaus können weitere Labor- oder Lungenfunktionsparameter sowie eine Bildgebung des Kopfes (mittels MRT, Computertomographie (CT)), oder eine Elektroenzephalografie (EEG) in Erwägung gezogen werden (Bandelow et al., 2021).

1.1.6 Differentialdiagnosen und Komorbiditäten

Bei der GAS sind Sorgen das Kernmerkmal. Die Inhalte der Sorgen sind bei der GAS nicht spezifisch, was die Erkennung erschweren kann. Häufig betreffen sie alltägliche Themen wie interpersonelle Beziehungen, die Gesundheit (auch diejenige nahestehender Personen), die Zukunft, Arbeit oder Ausbildung (Plag & Hoyer, 2019). Pathologischen Krankheitswert bekommen die Sorgen bei der GAS durch ihre Anzahl, Frequenz und Stärke. Zusätzlich bestehen eine schlechte subjektive Kontrollierbarkeit, gehäufte körperliche Begleitsymptome, ein großer Leidensdruck sowie eine starke Alltagsbeeinträchtigung (Becker et al., 2003; Plag& Hoyer, 2019). Da Sorgen und Ängste auch als Symptome anderer psychischer oder somatischer Erkrankungen auftreten können, ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung sehr bedeutsam. Organische oder substanzinduzierte Ursachen sollten ausgeschlossen werden und es sollte geprüft werden, ob die Kriterien anderer psychiatrischer Erkrankungen erfüllt werden.

Psychische Differentialdiagnostik von Angstsymptomen:

Bei phobischen Störungen lösen spezifische Situationen Ängste und häufig Panikattacken aus.

Bei der GAS hingegen fehlt ein konkreter phobischer Trigger. Es besteht vielmehr ein ständig erhöhtes, jedoch undulierendes Angstniveau.

Bei einer Panikstörung kommt es in unspezifischen Situationen zu Panikattacken. Bei der GAS hingegen treten die psychischen und körperlichen Symptome nicht gleichzeitig in Form eines „Anfalls“ auf, sondern es besteht ein unterschwelliger Dauerzustand exzessiver Sorgen und genereller Anspannung mit unter Umständen wechselnden Kombinationen körperlicher Symptome (Bandelow et al., 2021).

Bei einer Zwangsstörung werden die oft unpassenden, sich aufdrängenden Ideen, Bilder, Impulse und Zweifel als ich-dyston erlebt. Werden die Zwangshandlungen unterdrückt, verstärkt sich die Angst. Themen wie Ordnung, Symmetrie, Verschmutzung, aggressive, schreckliche oder sexuelle Impulse oder Fantasien sind typisch für Zwangsstörungen und bei einer GAS in der Regel nicht

vorhanden. Sorgeninhalte bei der GAS sind zwar übersteigert, werden jedoch meist als ich-synton („Sorge ist Vorsorge“) erlebt. Beiden Erkrankungen gemeinsam ist die subjektive Unkontrollierbarkeit der Symptomatik (Plag & Hoyer, 2019).

Ängste bei einer Anpassungsstörung müssen im zeitlichen Zusammenhang mit einem Ereignis auftreten. Ebenso gibt es bei der Posttraumatische Belastungsstörung einen klaren traumatischen Auslöser.

Bei der Somatoforme Störung existieren körperliche und meist stressreaktive Symptome ohne (adäquates) organisches Korrelat. Die Betroffenen sind initial häufig von einer rein organischen Ursache überzeugt und wenig zugänglich für einen psychischen Erklärungsansatz.

Bei einer Depression und der GAS liegen häufig überlappende Symptome wie Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten vor. Die beiden Erkrankungen sind häufig komorbide (American Psychiatric Association, 2013, World Health Organization, 1993). Zur diagnostischen Abgrenzung einer Depression ist hilfreich, dass die Sorgen bei der GAS eher auf Befürchtungen bezüglich der Zukunft gerichtet sind, wohingegen depressives „Grübeln“ inhaltlich eher um die Vergangenheit kreist oder Verlusts- und Versagensängste darstellt (Plag & Hoyer, 2019).

Somatisch Differentialdiagnostik:

Relevante somatische Differenzialdiagnosen von Angststörungen sind beispielsweise kardiale Erkrankungen (wie Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen), pulmonale Erkrankungen (wie Chronische obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma), endokrine Erkrankungen (wie Schilddrüsenüberfunktion oder Elektrolytstörungen), neurologische Erkrankungen (wie Multiple Sklerose oder Hirntumore), oder andere Erkrankungen (wie Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel) (Bandelow et al., 2021). Auch die Möglichkeit einer substanzinduzierten Angststörung, z.B. durch Kokain oder Amphetamine sollte in Betracht gezogen werden (American Psychiatric Association, 2013).

Komorbidität:

Daten weisen darauf hin, dass ca. 93% der GAS-Patient*innen mindestens eine komorbide psychische Erkrankung aufweisen. Am häufigsten leiden sie unter Depressionen (ca. 60%), anderen Angststörungen (56%) (hierbei insbesondere spezifische Phobien, soziale Phobien und Panikstörungen) sowie somatoformen Störungen (48%) (Carter et al., 2001). Auch Persönlichkeitsstörungen liegen gehäuft komorbide vor (Friborg et al., 2013). Es besteht auch Evidenz für ein gehäuftes Vorliegen somatischer Komorbiditäten. Beispielsweise erfüllen 11-14 % der Patient*innen mit einer koronaren Herzerkrankung die Diagnosekriterien für

eine GAS (Tully & Cosh, 2013). Zudem besteht eine starke Assoziation zwischen GAS und chronischen Schmerzerkrankungen (Beesdo et al., 2009), wobei das Vorliegen einer GAS die Ausprägung der Schmerzen negativ zu beeinflussen scheint (Csupak et al., 2018). Ebenfalls wurden überzufällig häufige Komorbiditäten von GAS mit gastrointestinalen Beschwerden wie *Ulcus ventriculi* und Reizdarmsyndrom beschrieben (Plag & Hoyer, 2019). Auch konnten Studien zeigen, dass das Vorliegen einer GAS ist mit einer erhöhten Suizidalität (Odds ratio (OR) 2,05) assoziiert ist. Dabei handelte es sich um Suizidgedanken (OR 1,78) und -versuche (OR 2,7) ohne Angabe zu vollzogenem Suizid (Kanwar et al., 2013).

1.1.7 Therapie

Die evidenzbasierten und leitliniengerechten Behandlungsformen der GAS sind Psychotherapie und Pharmakotherapie. Welcher Behandlungsansatz effektiver ist, kann bislang nicht abschließend bewertet werden. Die Leitlinie gibt daher keine Empfehlung, ob zunächst eine Psychotherapie oder Pharmakotherapie gewählt werden sollte. Bei einer medikamentösen Therapie sind mögliche Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen zu beachten. Leitliniengemäß sollte, u.a. in Orientierung an der Präferenz der „informierten Patient*in“, zunächst eine Monotherapie gewählt werden. Das Informationsgespräch sollte Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit berücksichtigen. Sollte eine Monotherapie nicht ausreichen, kann nach Expertenkonsens die Therapieform gewechselt oder kombiniert werden (Bandelow et al., 2021).

Als psychotherapeutische Methode hat sich in Metaanalysen die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) als am besten wirksam erwiesen (Hunot et al., 2007) und wird in der Leitlinie als psychotherapeutisches Verfahren erster Wahl empfohlen (Bandelow et al., 2021).

Die Behandlungssäulen der KVT bestehen aus Wissensvermittlung über die Erkrankung und das Erlernen von Bewältigungsstrategien. Als Basis ist das Einüben einer strukturierten Selbstbeobachtung (beispielsweise mit Hilfe von Tagebüchern) hilfreich. Als Technik kann die Methode der „Stimuluskontrolle“ erlernt werden, um die Sorgen zum Beispiel aktiv auf ein definiertes Zeitfenster aufzuschieben. Im Rahmen der Therapie wird mit Sorgenexposition gearbeitet, wobei keine Vermeidungs- oder Gegenregulationsstrategien eingesetzt werden dürfen. Ein weiteres Element ist das Training einer systematischen Problemlösung. Auch das Praktizieren von Entspannungsverfahren ist eine Behandlungssäule. (Plag & Hoyer, 2019). Internetbasierte KVT zeigte ähnlich guten Effekt wie eine KVT im persönlichen Gegenüber (Axelsson et al.,

2020). Vielversprechende Weiterentwicklungen der KVT auf Grundlage oben genannter Krankheitsmodelle sind die akzeptanzbasierte Verhaltenstherapie, die Therapie der Unsicherheitsintoleranz (IUT), die metakognitive Therapie (MKT) und die massierte Sorgenkonfrontation (van der Heiden et al., 2012; Nordahl et al., 2018). Zudem können achtsamkeitsbasierte Verfahren wie Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) hilfreich sein (Ghahari et al., 2020). Wie viele Therapiesitzungen jeweils erforderlich sind, ist unklar. In einer Metaanalyse wurden bei einem Behandlungsansatz mit KVT im Mittel 13,5 Therapiestunden durchgeführt (Covin et al., 2008). Eine einzelne Studie älteren Datums befand eine längere Therapiedauer (16–20 Sitzungen) nicht wirksamer als eine kürzere Therapiedauer (8–10 Sitzungen) (Durham et al., 1994).

Die Therapiedauer sollte daher laut Leitlinien-Expertenkonsens im Einzelfall anhand der Ausprägung der Erkrankung, Begleiterkrankungen und psychosozialer Kontextfaktoren festgelegt werden (Bandelow et al., 2021).

Bezüglich der medikamentösen Therapie zeigten Metaanalysen zahlreiche pharmakologische Substanzen eine Wirksamkeit bei mehr oder weniger guter Verträglichkeit (Slee et al., 2019). In der Leitlinie werden in erster Linie Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wie Escitalopram oder Paroxetin und Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wie Duloxetin oder Venlafaxin empfohlen. Aufgrund eines potentiellen Missbrauchsrisikos bekam Pregabalin bei guter Wirksamkeit ausschließlich den zweithöchsten Empfehlungsgrad (B) zugesprochen. Therapiemöglichkeiten der weiteren Wahl sind das Trizyklische Antidepressivum Opipramol sowie der selektive Serotoninagonist Buspiron. In der Leitlinie wird als klinischer Konsenspunkt empfohlen die medikamentöse Therapie nach Remission noch mindestens ein halbes bis ein Jahr fortzuführen, um Rezidive zu vermeiden. Danach kann die Medikation probatorisch langsam ausgeschlichen werden. Im Bereich der Phytotherapie ist die Evidenz nicht ausreichend, um in der Leitlinie empfohlen zu werden (Bandelow et al., 2021). Unter den anxiolytischen Phytotherapeutika besteht mit einigen wenigen RCTs die beste Evidenzlage für Lavendelöl (Yap et al., 2019).

1.1.8 Prognose

Die Remissionsrate (nach 5 Jahren) beträgt in Beobachtungsstudien, die Patient*innen mit und ohne Therapie umfassen, etwa 40%. Positive Prädiktoren scheinen Alter und sozioökonomischer Status zu sein. Je älter die Betroffenen und je höher ihr sozioökonomischer Status, desto höher war

die Wahrscheinlichkeit für eine Remission (Kelly & Mezuk, 2017). Negative Prädiktoren sind schlechte Beziehungen zu Familie oder Partner*in und komorbide Persönlichkeitsstörungen. Die Rückfallquote innerhalb von 3 Jahren liegt bei 27%. Der Verlauf kann unbehandelt als chronisch rezidivierend beschrieben werden und ist entsprechend meist durch einen undulierenden Längsschnitt charakterisiert (Yonkers et al., 2000; Angst et al., 2009). Zu beachten ist eine erhöhte Suizidgefahr (Kanwar et al., 2013). Bei medikamentöser Behandlung beträgt die Responserate 44–81 % und bei einer Kognitiven Verhaltenstherapie 47–75 % (Bandelow et al., 2013).

1.2 Kortisol

1.2.1 Biosynthese und chemische Eigenschaften

Kortisol ist ein lipophiles Steroidhormon. Es gehört zu den Glukokortikoiden und hat eine molare Masse von 362,47 Gramm pro Mol (Passek et al.,2019). Kortisol wird in mehreren enzymatischen Syntheseschritten in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiert (Lee & Choi, 2015; Vidal et al., 2019).

1.2.2 Chronophysiologie

Die basale Sekretion von Kortisol erfolgt pulsatil und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Gipfel in den frühen Morgenstunden (Engeland & Arnhold, 2005). Der Peak nach dem morgendlichen Aufwachen wird Cortisol Awakening Response (CAR) genannt (Chida & Steptoe, 2009; Fries et al., 2009). Dabei kommt es zu einem Kortisol-Anstieg von 50-60% in den ersten 30-40 Minuten nach dem Aufwachen. In den folgenden Stunden sinkt der Kortisolkonzentration zunächst schnell, dann langsamer und erreicht einen Tiefpunkt zur Schlafenszeit (Adam et al., 2017).

1.2.3 Neuroendokrine Regulation (HPA-System)

Das Hormon Kortisol wird durch den endokrinen Regelkreis des HPA-Systems reguliert. Neben der basalen zirkadianen Sekretion wird Kortisol als Endprodukt des HPA-Systems als Antwort auf exogene und endogene Stimuli produziert. Physischer oder psychischer Stress aktivieren das HPA-System. Stress führt zu einer Sekretion von CRH im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. CRH stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Sekretion von adrenokortikotropem Hormon (ACTH). ACTH wiederum regt in der Nebennierenrinde die Produktion und Sekretion von Glukokortikoiden an. In einer klassischen negativen Feedback-Schleife hemmen Glukokortikoide an Hypothalamus und Hypophyse die Produktion und Sekretion von CRH und ACTH. Dadurch limitiert sich die Stärke und Dauer des Kortisolanstieges selbst (Miller et al. 2007, Thau & Sharma, 2020).

Kortisol erreicht etwa 10-30 Minuten nach einem akuten Stressor sein Maximum und ist 60-70 Minuten nach dem Stressor wieder auf dem Ausgangsniveau angelangt (Schumacher et al., 2013; Kirschbaum et al., 1993).

Bei chronischem Stress kann es jedoch zu diversen, bisher noch unzureichend verstandenen Dysregulationen des HPA-Systems kommen (Guilliams & Edwards, 2010).

1.2.4 Transport im Blut

Nach der Sekretion erfolgt der Transport des lipophilen Hormones im Blut zu 97 % proteingebunden. Die Synthese der Transportproteine Albumin und Kortisol Binding Globulin (CBG) erfolgt in der Leber. Nur der ungebundene freie Anteil des Kortisol (3%) ist biologisch wirksam und kann die Plasmamembran passiv diffundieren (Vidal et al., 2019).

1.2.5 Molekulare Wirkmechanismen

Im Zytoplasma der Zelle kann Kortisol enzymatisch durch 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenasen in die inaktive Form Kortison umgewandelt werden und umgekehrt.

Das aktive Hormon Kortisol bindet im Zytosol an den nukleären Glukokortikoid-Rezeptor (GR). Durch diese Ligandenbindung kommt es zu einer Konformationsänderung und molekularen Aktivierung des GR mit Translokation in den Zellkern. Im Zellkern fungiert der Komplex als Transkriptionsfaktor. Durch Bindung an Glucocorticoid-Response Elemente (GRE) kommt es zu einer Induktion oder Repression der Genexpression. Die Zielgene des Transkriptionsfaktors umfassen 10-20% des menschlichen Genoms (Oakley & Cidlowski, 2013). Durch Transrepression werden zudem andere Transkriptionsfaktoren gehemmt. Des Weiteren übt Kortisol durch Stimulation des nukleären Mineralokortikoid Rezeptor (MR) eine mineralokortikoide Wirkung aus. Hierdurch entsteht eine Einflussnahme auf die Regulation von Wasser- und Elektrolythaushalt sowie sekundär auf den Blutdruck. Bis zur Entfaltung dieser genomischen Wirkung vergehen Minuten bis Stunden. Die schnelle, innerhalb von Sekunden bis Minuten auftretende, nicht genomische Wirkung von Glukokortikoiden, ist noch immer Forschungsgegenstand. Wahrscheinlich wird sie über Membraneffekte sowie einen membranständigen GR mit Guanosintriphosphat-bindendes Protein (G-Protein)-gekoppelter Signalkaskade vermittelt (Wang & Cao, 2014).

Glukokortikoidrezeptoren sind in nahezu jeder Körperzelle exprimiert, liegen jedoch durch posttranskriptionale Modifikation in unterschiedlichen Isoformen vor. Dies könnte die pleiotropen Effekte des Hormons erklären (Oakley & Cidlowski, 2013). Die Glukokortikoid Sensitivität variiert nicht nur zwischen Individuen, sondern auch in unterschiedlichen Geweben und verschiedenen Zellstadien derselben Zelle (Oakley & Cidlowski, 2013).

1.2.6. Akute und chronische Wirkung

Kortisol wirkt auf nahezu jedes Gewebe oder Organ des Körpers und hat pleiotrope Wirkungen. Kortisol mediiert die Stressantwort, reguliert den Metabolismus, Entzündungen und Immunfunktionen (Oakley & Cidlowski, 2013). Kortisol hat Einfluss auf den Gefäßtonus, den Blutdruck und die Kontraktion des Herzens. Dies kommt u.a. durch eine parakrine Stimulation der Synthese von Katecholaminen im Nebennierenmark und durch eine Modulation von Adrenorezeptoren, mit Verstärkung der Empfindlichkeit für Katecholamine zustande.

In höheren Dosen wirkt Kortisol antiinflammatorisch und immunsuppressiv (Passek et al., 2019). Insgesamt kann Kortisol als ein Mediator der Allostase angesehen werden, einem aktiven adaptiven Prozess des Organismus an unsere Erfahrungen und an die Umwelt. Dies dient im Wesentlichen der Aufrechterhaltung der Homöostase innerhalb des Organismus (McEwen, 2019). Bei akutem Stress induziert der Kortisolanstieg eine adaptive Antwort an Anforderungen der Umwelt (Lee & Choi, 2015). Durch die katabolen Wirkungen wird dem Körper Energie zur Verfügung gestellt. Die Verfügbarkeit von Blutzucker, als wichtigster Energielieferant für das Gehirn, wird erhöht (Lee & Choi, 2015; Thau & Sharma, 2020). Weitere positive Effekte auf die Energiebilanz entstehen durch Lipolyse und eine katabole Wirkung auf die Muskulatur (Passek et al., 2019).

Die akute Stressreaktion stellt demnach u.a. Energie bereit, erhöht den Blutdruck sowie die Herzfrequenz und kann somit hilfreich sein, um auf einen Stressor angemessen reagieren zu können.

Persistierender, chronischer Stress hingegen hat durch die erhöhte allostatiche Last negative gesundheitliche Auswirkungen (Lee & Choi, 2015; McEwen, 2006). Chronischer Stress ist mit schlechter physischer und psychischer Gesundheit und erhöhter Mortalität assoziiert (Guilliams & Edwards, 2010). Anhaltender Stress führt zu einer Dysfunktion des HPA-Systems. Zudem ist anhaltender Stress mit Hyper- oder Hypokortisolismus oder einer veränderten Tagesrhythmik

assoziiert (Guilliams & Edwards, 2010). Es gibt unterschiedliche Theorien, wie es zu diesen unterschiedlichen Veränderungen kommen könnte. Eine verbreitete Annahme ist, dass es, nach einer anfänglich physiologischen, dann prolongierten Phase der Hyperaktivität des HPA-Systems durch anhaltenden Stress, im Verlauf durch eine Downregulation oder Desensitivierung von Rezeptoren zu einem Hypokortisolismus und einer veränderten HPA-Aktivität kommt (Fries et al., 2005; Miller et al., 2007).

1.2.7 Abbau und Elimination

Glukokortikoide werden vorwiegend hepatisch metabolisiert. Die unwirksamen Metabolite werden vorrangig renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt ca. 60 Minuten (Vidal et al., 2019).

1.2.8 Mess- und Testmethoden

Kortisol gilt als Biomarker für Stress und einige Erkrankungen. Das Hormon gibt indirekte Hinweise auf die Aktivität des HPA-Systems (Hellhammer et al., 2009). Um Funktion und Alterationen der HPA-Systems zu messen, gibt es unterschiedliche Methoden. Orientierend können durch Einzelmessungen CRH-, ACTH- oder Kortisol-Werte im Tagesverlauf bestimmt werden. Danach kann das Integral, die „Area under the curve“ (AUC) bestimmt werden. Die Methode der Bildung einer AUC wird in der endokrinologischen Forschung routinemäßig verwendet, um wiederholte Messungen über die Zeit zu integrieren und Zusammenhänge mit anderen Variablen zu detektieren. Durch die AUC lässt sich bei endokrinen Parametern mit zirkadianer Rhythmik wie beispielsweise Kortisol die Gesamtsekretion über eine bestimmte Zeitspanne als Integral annäherungsweise abbilden (Pruessner et al., 2003). Die Bestimmung von Kortisol kann unter anderem im Serum, Urin, Speichel und Haar erfolgen. Der Transfer von Kortisol im Blut in den Speichel dauert zwei bis drei Minuten (Bozovic & Ivkovic, 2013). Die Messung im Speichel korreliert also leicht zeitverzögert mit dem freien, aktiven Kortisol im Blut (Hellhammer et al., 2009). Ein Vorteil der Messung im Speichel ist, dass kein Stress und damit eine potenzielle Verzerrung der Werte durch eine invasive Blutabnahme erzeugt wird (Bozovic & Ivkovic, 2013). Die Messung von Kortisol in den Haaren repräsentiert die Kortisolsekretion der vergangenen sechs Monate (Kirschbaum et al., 2009). In der Forschung sind zudem Veränderungen der CAR, als Indikator der HPA-System-Aktivierung, von zunehmendem Interesse (Chida & Steptoe, 2009). Auch die Amplitude der zirkadianen Kortisolschwankungen

wird häufig untersucht. Gemäß einer Metaanalyse ist eine kleinere zirkadiane Amplitude mit schlechterer physischer und psychischer Gesundheit assoziiert (Adam et al., 2017). Zur Funktionstestung des HPA-Systems kann die Reagibilität auf spezifische Stimuli oder auf eine Suppression geprüft werden. Stimuliert werden kann das HPA-System beispielsweise durch experimentelle Stressoren wie den „Trier Social Stress Test“ (TSST) (Kudielka et al., 2004). Hierbei muss nach einer 10-minütigen Vorbereitungszeit eine 5-minütige freie Bewerbungsrede gehalten und eine 5-minütige Kopfrechenaufgabe vor einem bewertenden Publikum gelöst werden (Kirschbaum et al., 1993). Supprimiert werden kann das HPA-System beispielsweise durch Dexamethason-Gabe, eines synthetisch hergestellten Kortisol-Derivates, zur Prüfung der negativen Feedback-Schleife (s. Abschnitt 1.2.3.) (Kunugi et al., 2006). Bei Untersuchungen der Aktivität und Reagibilität des HPA-Systems zeigen sich starke intra- und interindividuelle Unterschiede, die auf unterschiedliche Einflussfaktoren zurückzuführen sind (s. Abschnitt 1.2.9).

1.2.9 Einflussfaktoren

Es muss berücksichtigt werden, dass die Stressantwort neben zirkadianen Schwankungen von zahlreichen Faktoren moduliert wird (Engeland & Arnhold, 2005; Hellhammer et al., 2009). Die Kortisolkonzentration steigt mit dem Lebensalter an (Passek et al., 2019). Insbesondere nach dem Ruhestand kommt es zu einem Anstieg der Kortisolkonzentration. Bei 70 bis 80-Jährigen ist eine bis zu 18% höhere Kortisolkonzentration messbar als durchschnittlich über die Lebensspanne hinweg. Die HPA-Aktivität ist geschlechtsabhängig. In jüngeren Jahren (bis zum 40. Lebensjahr) haben Frauen höhere Kortisolkonzentrationen als Männer. In höherem Alter (ab 50 Jahren) ist das Verhältnis umgekehrt (Miller et al., 2016). In der Schwangerschaft finden sich erhöhte Kortisolkonzentrationen (Strahler et al., 2017). Die Kortisolsekretion wird beeinflusst von Lebensstilfaktoren. Meditation senkt beispielsweise die Kortisolsekretion (Pascoe et al., 2017). Intensiver Sport oder Koffeinkonsum führen zu einem kurzfristigen Anstieg von Kortisol (Strahler et al., 2017). Auch die Ernährung beeinflusst auf komplexe Weise die Sekretion von Kortisol. Beispielsweise wurde bei einer regelmäßigen Zufuhr von Fischölen eine Abnahme der Kortisollevel gefunden (Pearlmutter et al., 2020). Neben Lebensstilfaktoren wird die Kortisolsekretion auch von Umweltfaktoren wie beispielsweise der Jahreszeit beeinflusst. Im Frühjahr ist sie 10,5% höher als im Herbst (Miller et al., 2016). Auch in verschiedenen Kulturen fällt die Stressantwort auf den TSST unterschiedlich aus (Miller & Kirschbaum, 2019). Bei emotionalem Stress wird die Stärke der HPA-System-Aktivierung von vier subjektiven

Schlüsselfaktoren bestimmt: Neuheit, Unvorhersagbarkeit, Bedrohlichkeit und erlebtem Kontrollverlust (Guilliams & Edwards, 2010). Frühe Lebenserfahrungen und Bindungsstil haben Auswirkungen auf das HPA-System (Quirin et al., 2008).

Die bioverfügbare Kortisolkonzentration ist neben der Synthese auch von der Konzentration des Transportproteins CBG abhängig (Passek et al., 2019). Die Konzentration des CBG wird wiederum von Faktoren wie der Leberfunktion oder Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst (Hellhammer et al., 2009). Zahlreiche andere Medikamente (wie u.a. Sedativa und Analgetika) beeinflussen über diesen oder andere Mechanismen die Kortisolkonzentration. Beispielsweise kann die Einnahme von steroidalen Substanzen wie Kontrazeptiva zu einer Senkung der Kortisolsekretion führen (Strahler et al., 2017). Es gibt Anhaltspunkte für die Annahme, dass sich die die „Stressantworten“ des autonomen Nervensystems und die des HPA-Systems wechselseitig beeinflussen. Die genauen Mechanismen der Interaktionen beider Systeme sind weitestgehend ungeklärt. Es wird u.a. angenommen, dass eine Interaktion auf Ebene CRH-produzierender Nervenzellen geschieht, welche vom Hypothalamus in Regulationszentren des autonomen Nervensystems, wie den Locus coeruleus, projizieren (Schumacher et al., 2013).

1.2.10 Zusammenhänge mit Erkrankungen

Hinweise für eine Veränderung der HPA-System-Aktivität gibt es bei zahlreichen Erkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen, chronischen Schmerzen, Übergewicht, Erkrankungen des Mundraumes, Hypertension, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes; Strahler et al., 2017). Einige Erkrankungen scheinen mit einem Hyperkortisolismus assoziiert zu sein (u.a. endogene Depression, Anorexia nervosa, Leberzirrhose, Infektionen der Nebennierenrinde; Passek et al., 2019). Umgekehrt ist ein Hyperkortisolismus durch ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom bei zentralem Cushing Syndrom häufig mit Depression und Angststörungen assoziiert (Loosen et al., 1992). Andere Erkrankungen scheinen eher mit einem Hypokortisolismus assoziiert zu sein (u.a. Posttraumatische Belastungsstörung, Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie und Erkrankungen des atopischen Formenkreises; Fries et al., 2005; Rajcani et al., 2019).

1.3 Kortisol und Angststörungen

Die Literatur zur HPA-System-Aktivität bei Angststörungen ist unübersichtlich und oft widersprüchlich (Elnazer & Baldwin, 2014). Es werden in den Studien verschiedene Aspekte des HPA-Systems mit unterschiedlichen Methoden beleuchtet, was Vergleichbarkeit und Schlussfolgerungen erschwert (Plag et al., 2020).

In einer der größten Studien konnte bei 774 Personen im Alter von 18 bis 65 Jahre, die unter einer Angsterkrankung litten, verglichen mit gesunden Proband*innen eine stärker ausgeprägte CAR gefunden werden (Vreeburg et al., 2010). Eine Metaanalyse bestätigte die erhöhten morgendlichen Kortisolkonzentrationen bei Angststörungen, welche zu einem erhöhten Arousal beitragen könnten (Adam et al., 2017).

Die Veränderungen im HPA-System scheinen sich in unterschiedlichen Altersgruppen anders zu präsentieren.

In einer großen Populationsstichprobe wiesen von 1768 Heranwachsenden diejenigen mit anhaltenden Ängsten eine signifikant höhere morgendliche CAR auf (Greaves-Lord et al., 2007). Die Reaktion des HPA-Systems auf Stress scheint bei Heranwachsenden mit Angststörungen allerdings nicht verändert zu sein (Gerra et al., 2000). Bei 145 älteren Personen (>65 Jahren) mit Angststörungen zeigt sich eine verminderte CAR (Hek et al., 2013). Bei abgeschwächter CAR, möglicherweise ein Indikator für eine „chronische Erschöpfung“ des HPA-Systems, zeigen Angststörungen und Depressionen einen prognostisch ungünstigeren Verlauf innerhalb von zwei Jahren mit mehr Chronifizierung (Vreeburg et al., 2013). Von 261 älteren Personen hatten diejenigen mit einer aktuellen oder remittierten Angststörung insgesamt höhere basale Kortisolkonzentrationen, eine stärkere Kortisolsekretion bei Exposition gegenüber Stressoren und eine langsamere Erholung der HPA-System-Aktivierung (Chaudieu et al., 2008). Bei 99 Kindern mit einer Angststörung (im Alter von 8 bis 16 Jahren) wurde bei Mädchen mit stärkerer Angst eine erniedrigte CAR gefunden (Kallen et al., 2008). Bei 106 Kindern im Alter von 9 bis 14 Jahren berichteten Mädchen mit höheren Kortisolkonzentrationen signifikant häufiger über Symptomen einer sozialen Phobie oder einer GAS. Bei Jungen fand sich jedoch diesbezüglich kein Zusammenhang (Schieffelbein & Susman, 2006).

Die Veränderungen im HPA-System scheinen sich also nicht nur in den verschiedenen Altersgruppen sondern auch je Geschlecht anders zu verhalten.

Eine Metaanalyse, die die Kortisolantwort auf psychosozialen Stress bei psychiatrischen

Störungen untersuchte, konnte bei insgesamt 308 Patient*innen mit einer Angststörung keine signifikante Abweichung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe feststellen. In der differentiellen Betrachtung der Geschlechter fielen jedoch deutliche Unterschiede auf. Frauen mit Angststörungen reagierten auf psychosozialen Stress mit einer abgeschwächten Kortisolsekretion, wohingegen Männer mit Angststörungen je nach Subtyp der Störung eine marginal bis signifikant erhöhte Kortisol-Antwort nach psychosozialem Stress aufwiesen (Zorn et al., 2017).

Eine andere Studie fand keine Veränderungen des HPA-Systems (Basalwerte und nach Suppression mit Dexamethason) bei 43 Patient*innen mit sozialer Phobie gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe (Van Veen et al., 2008).

Bei der Durchführung des TSST bei 143 Erwachsenen war das Vorliegen von Angstsymptomatik signifikant positiv mit einer langsameren Normalisierung der HPA-System-Aktivität nach einem akuten psychosozialen Stressor assoziiert. Beim Vorliegen depressiver Symptome zeigte sich ein gegenteiliger Effekt (Fiksdal et al., 2019).

Zusammenfassend lassen sich bei Angsterkrankungen in kleinen Untersuchungen sehr heterogene, teils direkt widersprüchliche Veränderungen im HPA-System finden, die aber noch keine definitiven Schlüsse erlauben.

Im Gegensatz zu Angststörungen kann die Assoziation zwischen einer Depression und einem Hyperkortisolimus inzwischen nahezu als gesichert gelten (Gillespie & Nemeroff, 2005). Aufgrund einer hohen Komorbiditätsrate zwischen einer Depression und Angststörungen könnte eine Depression zusätzlich einen konfundierenden Faktor in Bezug auf die Aktivität des HPA-Systems bei Angststörungen darstellen und somit für die inkonsistente Datenlage zumindest mitverantwortlich sein (Vreeburg et al., 2010).

1.3.1 Kortisol und Generalisierte Angststörung

Bezüglich der Bedeutung des HPA-Systems bei GAS ist die Ergebnislage der bisherigen Studien ebenfalls inkonsistent. Dies scheint auch durch Unterschiede in Methodik, Art und Größe der klinischen Stichprobe bedingt zu sein. Studien fanden insgesamt erhöhte, normale oder erniedrigte Kortisolkonzentrationen und ebenso widersprüchliche Ergebnisse bei Funktionstestungen des HPA-Systems (Elnazer & Baldwin, 2014; Vreeburg et al., 2010).

Ein Zusammenhang von Hyperkortisolismus mit GAS konnte bei Patient*innen mit Morbus Cushing beobachtet werden. Im Verlauf der Erkrankung erfüllten 79% der Patient*innen die Kriterien einer GAS (Loosen et al. 1992). Mantella et al. (2008) zeigten bei 71 älteren (über 60-

jährigen) GAS-Patient*innen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne GAS eine stärker ausgeprägte CAR und insgesamt höhere Kortisolkonzentration im Speichel. Analog hierzu fanden Lenze et al. (2011) bei 95 älteren (über 60-jährigen) GAS-Patient*innen etwa 40-70% höhere Kortisol Gesamt- und Spitzenwerte als in der gesunden Kontrollgruppe.

Andere Studien zeigten jedoch keine Unterschiede der Kortisolkonzentrationen zwischen GAS-Patient*innen und gesunden Personen (Hoehn-Saric et al., 1991; Pomara et al., 2005).

Auch Steudte et al. (2011) fanden im Speichel von 15 Personen mit GAS keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe; im Haar von betroffenen GAS-Patient*innen zeigten sich sogar um 50-60% erniedrigte Kortisolwerte im Vergleich zu Gesunden.

Chronische Angst könnte zu einer Herunterregulation der HPA-System-Aktivität führen. Hek et al. (2013) fanden in einer Kohorte von 1788 Personen über 65 Jahren bei denjenigen mit einer GAS die am deutlichsten abgeschwächte CAR. Dieser Befund könnte dadurch erklärbar sein, dass länger bestehende Ängste zu einer Verminderung der HPA-System-Aktivität führen könnten (s.a. Abschnitt 1.2.6).

Vreeburg et al. (2010) demonstrierten, dass eine erhöhte CAR bei GAS nur gezeigt werden konnte, wenn eine komorbide Depression vorlag. Dies kann auf einen möglichen Konfundierungseffekt der Befunde durch eine komorbide Depression hinweisen, auf den bereits weiter oben hingewiesen wurde.

Zwei Studien älteren Datums zeigten übereinstimmend bei 27% der insgesamt 109 Patient*innen mit GAS eine verminderte Suppression bei Dexamethason-Gabe als Indikator für eine verminderte Sensitivität des negative Feedbackmechanismus des HPA-Systems (Schweizer et al., 1986; Tiller et al., 1988).

Bisherige Untersuchungen fokussieren oft auf neuroendokrine Veränderungen bei GAS-Patient*innen im Vergleich zu nicht Erkrankten. Sie betrachteten Alterationen der basalen Kortisolkonzentration, Abweichungen der CAR oder Funktionsunterschiede des HPA-Systems auf Stimulation oder Suppression jeweils zwischen Erkrankten und einer gesunden Vergleichsgruppe.

Nur wenige Studien untersuchten hingegen, ob innerhalb der betroffenen Individuen ein Zusammenhang zwischen der Symptomausprägung und dem Ausmaß der Kortisolsekretion existiert. Einzig Mantella et al. (2008) zeigten in einer Gruppe von 71 älteren (über 60-jährigen) GAS-Patient*innen, dass die Kortisolkonzentration im Speichel positiv mit dem Ausmaß der Angst korrelierte.

Zwei indirekte Hinweise deuten ebenfalls einen Zusammenhang der beiden Parameter an: Lenze et al. (2011) zeigten bei 95 älteren (über 60-jährige) GAS-Patient*innen, dass die Gabe von Escitalopram nicht nur die Angstsymptomatik, sondern gleichermaßen einhergehend auch die Kortisolkonzentration senkte. Tafet et al. (2005) beobachteten, dass Psychotherapie sowohl das Ausmaß der Angst und gleichermaßen proportional die erhöhte Kortisolkonzentration senkte.

2. Fragestellung

Aufgrund des geringen Umfangs sowie der Heterogenität der aktuellen Datenlage sind weitere Studien zur Bedeutung des HPA-Systems bei GAS erforderlich. Die Fragestellung nach einem Zusammenhang zwischen der Angstschwere und der Kortisolhöhe kann für das Verständnis der Pathophysiologie der GAS relevant sein. Zum einen wäre im Falle einer Korrelation ein diagnostisch objektivierbarer Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer GAS denkbar. Zum anderen könnte ein besseres Verständnis der der HPA-Achsen-Funktion in der Pathophysiologie der GAS die Entwicklung neuer Therapieansätze begünstigen. Aus diesem Grunde ist der Gegenstand dieser Dissertation von klinischem Interesse.

2.1 Hypothesen

H1: Höheres Speichkortisol (sC AUC) ist positiv assoziiert mit dem Schweregrad pathologischer Sorgen zum Zeitpunkt der Untersuchung, gemessen anhand des Penn State Worry Questionnaire. (PSWQ-D)

H2: Höheres Speichkortisol (sC AUC) ist positiv assoziiert mit dem Schweregrad pathologischer Sorgen in den letzten sieben Tagen vor der Untersuchung, gemessen anhand des im Penn State Worry Questionnaire past week (PSWQ-pw)

H3: Höheres Speichelkortisol (sC AUC) ist positiv assoziiert mit dem Schweregrad einer allgemeinen Angstsymptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung, gemessen anhand der Hamilton Anxiety Rating Scale. (Ham-A „gesamt“)

H4: Höheres Speichelkortisol (sC AUC) ist positiv assoziiert mit dem Schweregrad der psychischen Symptome einer allgemeinen Angstsymptomatik, gemessen anhand der Subskala „psychische Angst“ der Hamilton Anxiety Rating Scale. (Ham-A „psychisch“)

H5: Höheres Speichelkortisol (sC AUC) ist positiv assoziiert mit dem Schweregrad der somatischen Symptome einer allgemeinen Angstsymptomatik, gemessen anhand der Subskala „somatische Angst“ der im Hamilton Anxiety Rating Scale. (Ham-A „somatisch“)

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT), die den Effekt eines Hochintensiven Intervalltrainings (HIIT) auf die klinische Symptomatik (Sorgen und Befürchtungen, allgemeine Angst, komorbide depressive und somatoforme Symptomatik) sowie die HPA-Achsen-Funktion und unterschiedliche Parameter der zentralen Informationsverarbeitung (z.B. „sensory gating“) zum Gegenstand hatte. Die Studienergebnisse zu den Effekten des HIIT auf die klinische Symptomatik wurden bereits publiziert (Plag et al., 2020). Diese Monographie untersucht die Korrelation der neuroendokrinen und klinischen Daten zum Zeitpunkt „Baseline“ (vor Beginn der Studienintervention) der Studie. Somit entspricht das Studiendesign dieser Monographie einer Querschnittsuntersuchung.

3.1.1 Studienablauf

Konzipiert wurde die Studie von der Arbeitsgruppe für Angsterkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte.

Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité (Registrierungsnummer: EA1/192/14), wurde sie im Studienregister „ClinicalTrials“ gelistet (Identifizierungsnummer: NCT02662803). Die Studie erhielt keinerlei finanziellen externe Fördermittel.

Nach der Zulassung durch die Ethikkommission erfolgte eine Rekrutierung von Patient*innen mit einer GAS. Interessent*innen erhielten ein ärztliches Aufklärungsgespräch. Studienteilnehmer*innen erhielten keine finanzielle Aufwandsentschädigung. Nach Studienabschluss erhielten alle Patient*innen eine optionale Weiterbehandlung in der Spezialsprechstunde für Angsterkrankungen der Charité. Bei gewünschter Teilnahme wurde frühestens 24 Stunden nach der Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurde vom Studienleiter, einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, ein Screening durchgeführt. Dabei wurde die Diagnose einer GAS gesichert und weitere Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. War ein Einschluss in die Studie möglich, wurden in der „Baseline“-Untersuchung zunächst klinische Parameter erfasst. Dies erfolgte anhand von Selbst- und Fremdrating-Fragebögen durch den Studienleiter bzw. durch die

Patient*innen selbst. Darüber hinaus wurden die Patient*innen angeleitet zu fünf definierten Messzeitpunkten an einem zuvor festgelegten Tag Speichelproben zu entnehmen, um daraus die ein Kortisol-Tagesprofil zu bestimmen.

Durchgeführt wurde die Studie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Mitte der Charité Berlin. Die Studie erstreckte sich von Dezember 2015 bis Juni 2018 über ein Zeitfenster von zweieinhalb Jahren. Die Verfasserin dieser Monographie war wesentlich an der Organisation und Durchführung der Studie beteiligt.

3.2 Patient*innen

3.2.1 Rekrutierung

Zur Rekrutierung wurde im Jahr 2015 ein postalisches Rekrutierungsschreiben an potenzielle Behandler*innen von GAS-Patient*innen verfasst. Dieses Schreiben wurde an alle zum damaligen Zeitpunkt auf der Website der Ärztekammer Berlin unter den Suchkriterien „Hausarzt*in“, „Nervenarzt*in“, „Psychiater*in“ und „Psychotherapeut*in“ in ganz Berlin registrierten Personen adressiert und postalisch zugeschickt. Das Forschungsprojekt wurde zudem auf der Website der AG und Spezialambulanz für Angsterkrankungen der Charité dargestellt. Hierbei wurden GAS-Patient*innen angeboten, bei Interesse zur Studienteilnahme telefonisch, per E-Mail oder postalisch Kontakt mit der Spezialambulanz aufzunehmen. Außerdem wurden GAS-Patient*innen, die bereits im Rahmen der Spezialambulanz behandelt wurden, über die Möglichkeit einer Studienteilnahme informiert.

3.2.2 Eingangsuntersuchungen

Die Diagnosesicherung einer GAS erfolgte durch einen Facharzt für Psychiatrie gemäß den Kriterien des DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Anhand des „Mini-International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.; Sheehan et al., 1998) wurde innerhalb eines 15-minütigen strukturierten Interviews das Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten geprüft.

Zur detaillierten Erfassung von Begleiterkrankungen erfolgte eine gründliche Anamnese unter Berücksichtigung der speziellen, somatischen, psychiatrischen, familiären und substanzbezogenen Anamnese sowie des psychopathologischen Befundes.

Zur Erfassung des körperlichen Gesundheitszustandes der potenziellen Studienteilnehmer*innen wurde eine Blutentnahme und anschließende laborchemische Analyse vorgenommen. Dabei wurden hämatologische, hepatische und renale Parameter bestimmt und eine Untersuchung des Urins inklusive toxikologischem Screening zum Ausschluss substanzbezogener Einflüsse durchgeführt.

Um eine ausreichende kardiopulmonale Belastbarkeit zur Teilnahme an den Sport-Interventionen zu gewährleisten und den individuellen Trainingsbereich festzulegen, wurde in der Abteilung Sportmedizin der Charité (Leitung: Prof. Dr. Bernd Wolfarth) eine Spiroergometrie mit Laktat-Diagnostik unter EKG-Kontrolle durchgeführt.

3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien setzten das Vorliegen einer GAS gemäß DSM-5 voraus. Eine Teilnahme war ab dem 18. Lebensjahr möglich. Es mussten ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache und eine ausreichende Fähigkeit zur Kommunikation sowie zur Bearbeitung der Fragebögen bzw. Skalen vorhanden sein. Die Möglichkeit zu einer regelmäßigen Teilnahme an den Untersuchungen und Interventionen war obligat. Voraussetzung war zudem eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme, die frühestens 24 Stunden nach der Studienaufklärung abgegeben werden konnte.

Die Ausschlusskriterien umfassten das Vorliegen verschiedener psychiatrischer Komorbiditäten wie einer schweren depressiven Symptomatik, einer Schizophrenie, einer Suchterkrankung oder einer Borderline-Persönlichkeitsstörung. Ebenfalls führten Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Epilepsie, Hirntumor, oder Enzephalitis zu einem Ausschluss von der Studienteilnahme.

Patient*innen mit bekannten oder in der sportmedizinischen Untersuchung objektivierten somatischen Kontraindikation in Bezug auf die Teilnahme an einem Sporttraining, wie schweren respiratorischen oder kardiovaskulären Erkrankungen, war es ebenfalls nicht möglich an der Studie teilzunehmen.

Zudem war eine Bedingung für den Einschluss in die Studie, dass in den letzten vier Wochen entweder keine oder eine stabile psychopharmakologische Medikation bestand. Die Dosierung einer etwaig vorbestehenden Psychopharmakotherapie musste während der gesamte Studienperiode unverändert bleiben. Darüber hinaus durften sich Patient*innen nicht in laufender psychotherapeutischer Behandlung befinden. Bei akuter Suizidalität war eine Teilnahme an der

Studie ebenfalls nicht möglich. Linkshänder*innen konnten aufgrund der Standardisierung im Rahmen der EEG-Untersuchungen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie war nicht möglich.

3.3 Erhebung der klinischen Parameter

Nach dem Studieneinschluss wurde die Ausprägung einer störungs(un)spezifischen Angstsymptomatik anhand von jeweils klinisch etablierten Fragebögen erfasst.

Die Störungsschwere der GAS bzw. einer allgemeinen Angstsymptomatik wurde mittels des Penn State Worry Questionnaire (PSWQ-D; Meyer et al., 1990) und des Penn State Worry Questionnaire past week (PSWQ-pw; Stöber & Bittencourt, 1998) bzw. der Hamilton Anxiety Rating Scale (Ham-A; Hamilton, 1959) erfasst.

Das Vorliegen und der Schweregrad einer eventuell vorliegenden komorbiden depressiven Symptomatik wurde mittels Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D; Hamilton, 1960) evaluiert. Das Vorliegen und die Ausprägung einer Somatisierungssymptomatik wurde anhand des Screening of Somatoform Disorders (SOMS; Rief & Hiller, 2003) beurteilt. Eine Beurteilung des subjektiven Kontrollerlebens in Bezug auf angstassoziierte Stimuli wurde anhand des Anxiety Control Questionnaire (ACQ; Rapee et al., 1996) vorgenommen. Es wurden jeweils die validierten und klinisch gut etablierten deutschen Versionen der Fragebögen eingesetzt.

3.3.1 Penn State Worry Questionnaire (PSWQ-D; PSWQ-pw)

Die deutsche Version des „Penn State Worry Questionnaires“ (PSWQ-D) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Ausmaßes von Sorgen. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert etwa fünf bis zehn Minuten. Der PSWQ-D beinhaltet 16 Aussagen bezüglich Sorgen. Die ausfüllende Person soll auf einer fünf Punkte umfassenden Likert Skala ankreuzen, wie typisch die Aussagen für sie/ihn sind. 1 bedeutet hierbei „überhaupt nicht typisch für mich“ und 5 bedeutet „äußerst typisch für mich“.

Zur Auswertung des PSWQ-D ist eine Umpolung der Aussagen 1,3,8,10,11 erforderlich. Dazu muss die angekreuzte Zahl von 6 subtrahiert werden. Anschließend werden alle Werte addiert. Damit ergibt sich der Gesamtwert des PSWQ-D.

Es können insgesamt zwischen 16 und 80 Punkte erreicht werden. Je höher die Werte sind, desto größer ist das Ausmaß der (pathologischen) Sorgen (PSWQ-D; Stöber, 1995; Meyer et al., 1990). Bei einem Punktwert größer/gleich 56 werden die Patient*innen als „high worriers“ bezeichnet (Ruscio, 2002). Zahlreiche Studien bestätigen die hohe Validität und Reliabilität des PSWQ (Meyer et al., 1990; van Rijsort et al., 1999). Die Testgütekriterien wurden auch explizit für die GAS geprüft und bestätigt (Brown et al., 1992).

Der „Penn State Worry Questionnaire past week“ (PSWQ-pw) bezieht sich als Selbstbeurteilungsinstrument auf die letzten sieben Tage. Im Gegensatz zu der Statusdiagnostik beim PSWQ-D wurde der PSWQ-pw zur Veränderungsmessung von Sorgen entwickelt. So lässt sich eine Veränderung des pathologischen Sorgens aufgrund einer Intervention besser detektieren. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert ebenfalls etwa fünf bis zehn Minuten. Die Aussagen stimmen weitestgehend mit dem PSWQ-D überein. Einzig die Aussage „Ich war schon immer jemand, der sich viel Sorgen macht.“ ist nicht Bestandteil des PSWQ-pw. Somit hat der PSWQ-pw 15 statt 16 Items. Die Antworten sind auf einer 6-Punkte Likert Skala anzukreuzen. Hier können sich Befragte zwischen 0 („nie“) und 6 („fast immer“) einordnen.

Zur Auswertung des PSWQ-pw werden die Aussagen äquivalent zum PSWQ-D umgepolt und anschließend addiert. Im Gesamtergebnis können Werte zwischen 0 und 90 Punkten erreicht werden. Auch hier sind höhere Werte Indikatoren für ein ausgeprägteres Ausmaß an Sorgen (Stöber & Bittencourt, 1998). Dem PSWQ-pw wird ebenfalls eine hohe Validität und Reliabilität zugeschrieben (Stöber, 1998).

3.3.2 Hamilton Anxiety Rating Scale (Ham-A)

Die „Hamilton Anxiety Rating Scale“ (Ham-A) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument. Die Anwendung sollte durch einen geschulten Kliniker erfolgen. Durch die Skala kann die Ausprägung von allgemeiner Angst beurteilt werden. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa 15-30 Minuten.

Es handelt sich um insgesamt 14 übergeordnete Kategorien, welche von der untersuchenden Person zu beurteilen sind. Jede Kategorie beinhaltet eine Fragegruppe mit ein bis sechs Fragen. In Kategorie Nummer Nr. 1 geht es um die Häufigkeit der ängstlichen Stimmung innerhalb der vergangenen Woche, Nr. 2 zielt auf die Häufigkeit der Anspannung ab, bei der Nr. 3 soll der Rater umschriebene phobische Ängste einschätzen, Nr. 4 beurteilt Schlafstörungen, Nr. 5 zielt auf

Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten ab, Nr. 6 spricht depressive Stimmung an, Nr. 7 soll Muskelsymptome erfassen, Nr. 8 erfragt sensorische somatische Symptome, Nr. 9 umfasst kardiovaskuläre, Nr. 10 respiratorische, Nr. 11 gastrointestinale, Nr. 12 urogenitale und Nr. 13 vegetative Symptome. Das letzte Element, Nr. 14, erfordert eine Fremdbeurteilung des Verhaltens der Untersuchten beim Interview.

Die Beurteilung erfolgt jeweils auf einer fünfstufigen Rating-Skala. Jede der 14 Kategorien wird mit 0-4 Punkten bewertet. Hierbei bedeuten 0 Punkte keine Symptome und 4 Punkte die stärkste Ausprägung von Symptomen. Den zu erreichenden Punkten ist ein ausformulierter Antworttext zugeordnet. Anhand der treffendsten Antwortmöglichkeit wird ein Punktwert festgelegt.

In der Auswertung werden die 14 Antwortpunktwerte zu einem Gesamtpunktwert summiert. Es können insgesamt zwischen 0 und 56 Punkten erreicht werden. Bei höherer Punktzahl ist die die Angstsymptomatik stärker ausgeprägt.

Nach Matza et al. (2010) entsprechen 0-7 Punkte keiner/einer minimalen Angst, 8-14 Punkte einer leichtgradigen Angst, 15-23 Punkte einer moderaten Angst und ≥ 24 Punkte einer schwer ausgeprägten Angst.

Außerdem können anhand der Art der abgefragten Angstkorrelate die zwei Untergruppen „psychische Angst“ und „somatische Angst“ differenziert betrachtet werden. Dazu wird die Summe der Items zu „psychischer Angst“ (Fragegruppe Nr. 1-6 und Nr. 14) und die Summe der Items zu „somatischer Angst“ (Nr. 7-13) separat gebildet. Sowohl bei „somatischer Angst“ als auch bei „psychischer Angst“ können maximal 28 Punkte erreicht werden.

Die Ham-A erwies sich als reliables Messinstrument. Insbesondere bei Verwendung eines Gesprächsleitfadens, durch den die Unterfragen der zu bewertenden Kategorien besser standardisiert werden können (Bruss et al., 1994). Die konkurrente Validität erwies sich als ausreichend, jedoch wurde die interne Validität als unzureichend eingeschätzt. Wesentliche Kritikpunkte sind, dass Veränderungen von Angst und Depression nicht klar zu differenzieren sind und dass in Pharmakotherapiestudien somatische Angstsymptome und medikationsassoziierte somatische Nebenwirkungen überlappen können (Maier et al., 1988).

3.3.3 Anxiety Control Questionnaire (ACQ)

Der „Anxiety Control Questionnaire“ (ACQ) ist ein Selbstrating-Messinstrument zur Erfassung der subjektiv erlebten Kontrolle über äußere Gefahren und angstassoziierte Reaktionen (Rapee et

al., 1996). Es wurde die deutsche Version des „Angst-Kontrollfragebogen“ in überarbeiteter Version verwendet. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa 10 Minuten.

Der ACQ besteht aus 30 Aussagen, die das subjektive Kontrollerleben über Ängste betreffen. Auf einer Skala von 0 bis 5 soll zu jeder Aussage angegeben werden wie zutreffend sie für die ausfüllende Person ist. 0 bedeutet „völlige Ablehnung“, wohingegen 5 „völlige Zustimmung“ bedeutet.

Bei der Auswertung des ACQ werden nach Umpolen von 18 Items die 30 Antwortwerte addiert. Damit ergab sich das Gesamtergebnis des ACQ. Höhere Werte des ACQ korrelieren negativ mit dem Level der erlebten Kontrolle. Geringere erlebte Kontrolle ist mit einem höheren Angstlevel assoziiert (Lang & McNeil, 2006).

Außerdem werden die zwei thematischen Untergruppen/Konstrukte „externale Kontrolle“ und „internale Kontrolle“ gebildet. Das externale Kontrollerleben bezieht sich auf äußere Ereignisse, das internale Kontrollerleben auf innere Reaktion. Durch Summieren der Items 1, 2, 5, 7, 8, 12, 14, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 25, 29, 30 wird ein Ergebniswert für die „externale Kontrolle“ und durch Summe der Items 3, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 21, 22, 26, 27, 28 ein Ergebniswert für die „internale Kontrolle“ ermittelt. Bei der „externalen Kontrolle“ können maximal 80 Punkte und bei der „internalen Kontrolle“ 70 Punkte erreicht werden.

3.3.4 Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D)

Die „Hamilton Depression Rating Scale“ (Ham-D) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der Schwere einer depressiven Symptomatik. Die Durchführung erfordert eine Bearbeitungsdauer von insgesamt etwa 15 Minuten. Ham-D umfasst in der ursprünglichen Version 17 Items. Es wurde die deutsche Version der Hamilton Depressionsskala verwendet. Sie beinhaltet vier zusätzliche Fragen, die jedoch lediglich zu differentialdiagnostischen Erwägungen dienen und nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden. Zunächst erfasst der Ham-D depressive Stimmung. Des Weiteren geht es um Schuldgefühle, Suizidalität und Schlafstörungen. Es werden Beeinträchtigungen bei der Arbeit oder anderen Tätigkeiten beurteilt. Depressive Hemmung oder Erregung wird abgefragt. In zwei Fragen werden psychische und somatische Angst bewertet. In den folgenden Fragen werden verschiedene körperliche Symptome abgefragt. Danach geht es um Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht. Die letzten vier, nicht in die Auswertung einbezogenen Items adressieren Tagesschwankungen, Depersonalisation und -

realisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Die Items werden unterschiedlich gewichtet. Falls keine Symptome vorliegen werden bei allen Items 0 Punkte vergeben. Bei manchen Items können maximal 4, bei anderen maximal 2 Punkte erreicht werden. Beim Ham-D wird die Summe aller relevanten Items (1-17) gebildet und damit eine Gesamtpunktzahl für den Ham-D ermittelt. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist die depressive Symptomatik (Hamilton, 1960).

Zimmerman et al. (2013) schlugen eine Einteilung des Schweregrades nach den Punkten 0-7 (keine depressive Symptomatik), 8-16 (leichtgradige depressive Symptomatik), 17-23 (moderate depressive Symptomatik) und ≥ 24 (schwere depressive Symptomatik) vor.

Die Ham-D zeigte eine gute Reliabilität und Validität (Trajković et al, 201; Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988).

3.3.5 Screening of Somatoform Disorders (SOMS-2, SOMS-7T)

Beim SOMS-2 handelt sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung einer Somatisierungssymptomatik der letzten zwei Jahre. Die Bearbeitungsdauer erfordert etwa fünf bis zehn Minuten.

Es soll angegeben werden, ob innerhalb der letzten zwei Jahren oder aktuell beeinträchtigende körperliche Symptome bestanden, für die eine medizinische Abklärung keine oder eine nicht ausreichend erklärende organische Ursache ergab. Zunächst werden 53 somatische Symptome genannt, bei denen als Antwortmöglichkeiten entweder „ja“ oder „nein“ angekreuzt werden kann. Zusammenfassend werden v.a. Schmerzen verschiedener Lokalisationen, vegetative, thorakale, abdominelle, genitale und sensomotorische Symptome aufgeführt. Frauen werden zu fünf Symptomen im Zusammenhang mit vaginalem Ausfluss, Menstruation und Schwangerschaft befragt und Männern wird eine Frage zu Impotenz oder Ejakulationsstörung gestellt.

Zur Auswertung kann durch Aufaddieren der mit „ja“ angekreuzten Symptome als Gesamtergebnis ein Somatisierungs-Beschwerdeindex ermittelt werden. Frauen können maximal 52 Punkte und Männer maximal 48 Punkte erreichen. Höhere Ergebniswerte entsprechen einer stärker ausgeprägten Somatisierungssymptomatik.

Es folgen 15 Fragen (Items 54-68), die sich auf die zuvor bejahten Symptome beziehen und nur für die Bildung weitere Indizes relevant sind und nicht berücksichtigt wurden.

Der SOMS-7T ist ebenfalls von den Betroffenen selbst auszufüllen zur Beurteilung der Somatisierungssymptomatik in den letzten sieben Tagen. Es lassen sich dadurch schneller Veränderungen, beispielsweise im Rahmen einer Intervention, beurteilen. Die Bearbeitungsdauer von SOMS-7T erfordert ebenfalls etwa fünf bis zehn Minuten. Er führt dieselben 53 Körpersymptome auf wie der SOMS-2, bezieht sich jedoch auf Beschwerden in der letzten Woche. Dabei soll auf einer Skala von 0 bis 4 angegeben werden ob und wie stark Symptome vorlagen. 0 bedeutet „gar nicht“ und 4 „sehr stark“.

Neben dem Aufzählen der bestehenden Symptomanzahl kann beim SOMS-7T ein Somatisierungs-Intensitätsindex gebildet werden. Zur Auswertung werden die Punktwerte der Antworten zusammengezählt. Damit wird das Gesamtergebnis für SOMS-7T ermittelt. Frauen können bis zu 208 Punkte und Männer bis zu 192 Punkte erreichen. Höhere Ergebniswerte bedeuten eine ausgeprägtere Somatisierungssymptomatik und -intensität in den vergangenen sieben Tagen. Die psychometrischen Daten weisen auf eine gute Reliabilität und Validität des SOMS-7T hin (Rief & Hiller, 2003).

3.4 Ermittlung des Speichel-Kortisol (sC)

Die Patient*innen wurden zu Studienbeginn angeleitet, an einem gewöhnlichen Tag Speichelproben mit Hilfe von Salivetten der Firma Sarstedt zu sammeln, um daraus die Kortisolkonzentration als neuroendokrinen Stressparameter zu bestimmen. Eine Salivette besteht aus zwei ineinandergeschobenen Röhrchen aus transparentem Plastik. Der Deckel, ein Eindrückstopfen, kann mit Zug und leichter Drehung geöffnet werden. Das äußere Röhrchen hat eine reagenzglasähnliche Form mit einer Länge von 97 Millimetern. In der V-förmig zulaufenden Verjüngung im inneren Boden befindet sich eine Vertiefung im Salivettenröhrchen. Hier können sich eventuelle Partikel sammeln. Das innere Röhrchen ist ein kürzeres zylinderförmiges Einhängengefäß mit Poren an der Unterseite. Dem Einhängengefäß kann eine formstabile biokompatible Saugrolle aus Watte entnommen werden, mit der im Mund Speichel aufgesaugt werden kann. Gemäß Herstellerangaben beträgt die übliche Speichelvolumenausbeute 0,8-1,4ml. Für die Bestimmung von Kortisol reichen 50µl oder weniger Speichel als Probemenge für die Analyse aus (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland).

Um die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion abzubilden, wurden fünf Messzeitpunkte im Tagesverlauf für ein sogenanntes „Tagesprofil“ festgelegt. Speichelproben wurden um 8 Uhr, 12

Uhr, 16 Uhr, 20 Uhr und 22 Uhr gewonnen. Die Patient*innen erhielten mit ihren Namen und den genannten Uhrzeiten beschriftete Salivetten ausgehändigt.

Sie bekamen eine Demonstration zum Umgang mit den Salivetten und eine schriftliche Instruktion zum Mitnehmen mit den Anwendungshinweisen. Damit sollte eine möglichst standardisierte Probengewinnung gewährleistet werden.

Die Durchführung sollte selbstständig unter Alltagsbedingungen erfolgen. Am Tag der Probengewinnung sollte kein besonderes Ereignis stattfinden und kein außergewöhnlicher Stress zu erwarten sein. Mindestens 30 Minuten vor Abnahme der Speichelprobe sollten keine Speisen oder Getränke zugeführt werden.

Zunächst sollten die Hände gründlich gewaschen werden. Dann sollte die Salivette geöffnet und die Saugrolle aus der Salivette entnommen und in die Wangentasche gelegt werden. Eine leichte Kieferbewegung oder vorsichtige Bewegung der Saugrolle im Mundraum diene optional der Anregung der Speichelproduktion. Eine Kaubewegung durfte nicht erfolgen. Die Saugrolle sollte zwei Minuten im Mund behalten werden. Danach sollte die speichelfeuchte Saugrolle in das Saugrollenröhrchen der Salivette zurückgesteckt und der Deckel geschlossen werden. Die Salivetten sollten direkt nach der Speichelentnahme im Kühlschrank gelagert werden. Die Kortisolkonzentration bleibt vor der Zentrifugation bei einer Lagerung von vier Grad Celsius etwa eine Woche lang stabil (Gröschl et al. 2001). Daher sollten die Speichelproben zeitnah, möglichst am Folgetag, jedoch obligat innerhalb dieser Frist dem Studienpersonal übergeben werden.

Nach Erhalt der Salivetten wurden die Proben vom Studienpersonal in einem Laborraum der psychiatrischen Klinik Charité Mitte in einer Zentrifuge (Hettich Universal 30 RF, Hettich, Tuttlingen, Deutschland) bei 3000 Umdrehungen pro Minute bei Raumtemperatur für fünf Minuten zentrifugiert. Dadurch sammelte sich die klare Speichelprobe am Boden des Gefäßes. In der speziell dafür vorgesehenen Vertiefung im Boden des Salivettenröhrchens konnten sich eventuelle Partikel sammeln. Nach Entnahme von des Einhängengefäß mit der Wattesaugrolle wurden die Speichelproben bis zur laborchemischen Analyse bei mindestens minus 20 Grad Celsius tiefgefroren.

Zur laborchemischen Analyse wurden die Salivetten gefroren an das Labor des Lehrstuhls Biopsychologie der Technische Universität Dresden unter Leitung von Prof. Dr. Clemens Kirschbaum geschickt.

Dort wurde ein Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) zur quantitativen in-vitro-diagnostischen Bestimmung von Kortisol im Speichel durchgeführt (IBL, Hamburg, Deutschland).

Es handelte sich dabei um einen kompetitiven Lumineszenzimmunoassay. Hierzu wird eine mit Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte verwendet. In dem Assay wird eine unbekannte Menge Kortisol aus den Speichelproben und eine bekannten Menge enzymmarkiertes Kortisol hinzugegeben. Diese konkurrieren um die freien Bindungsstellen der Antikörper. Nach einer Inkubationszeit werden nicht gebundene Antigene durch Waschen entfernt. Anschließend wird eine Lumineszenz Substratlösung hinzugegeben. Die Intensität der ausgelösten Lumineszenz wird mit einem Luminometer gemessen. Sie ist umgekehrt proportional zur Kortisolkonzentration in den Proben. Die Ergebnisse der Speichelkortisolkonzentration (sC) wurden anhand einer Standardkurve bestimmt.

3.5 Datenanalyse

Für die statistische Analyse wurde über eine VPN-Verbindung zum Charité Netzwerk das Programm „Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 27“ für Windows verwendet (SPSS Institute, Chicago, Vereinigten Staaten von Amerika).

Bei der Dateneingabe wurden von allen Patient*innen demographische Daten (wie Geschlecht, Alter), alle Ergebnisse der Fragen aller oben genannten Fragebögen und die Speichelwerte zu Einzelmesszeitpunkten (8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr, 20 Uhr, 22 Uhr) eingegeben.

Gemäß den beschriebenen Auswertungsvorgaben der Fragebögen wurden für jede Person die Gesamtpunktwerte von PSWQ-D, PSWQ-pw, Ham-A, ACQ, Ham-D und der thematischen Untergruppen „psychische und somatische Angst“ von Ham-A und „externale und internale Kontrolle“ von ACQ ermittelt (s. Abschnitt 3.3.).

Die fünf Kortisol-Einzelmessungen zu verschiedenen Tageszeiten (8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr, 20 Uhr, 22 Uhr) wurde zur AUC integriert. Als Berechnungsformel diente die „Area under the curve with respect to ground“ (AUCG):

$$AUCG = \frac{(m_2 + m_1) \times t_1}{2} + \frac{(m_3 + m_2) \times t_2}{2} + \frac{(m_4 + m_3) \times t_3}{2} + \frac{(m_5 + m_4) \times t_4}{2}$$

Für „m“ wurden die Kortisolwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten m1 bis m5 eingesetzt. Für „t“ wurden die Zeitabstände t1 bis t4 zwischen den einzelnen Messungen eingesetzt (Pruessner et al., 2003).

3.5.1 Deskriptive Statistik

Zur deskriptiven Statistik wurden jeweils die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) zu Alter, Geschlecht, Gesamtergebnissen der Fragebögen und Unterkategorien, der Kortisolwerte zu Einzel-Messzeitpunkten und der AUC über alle Patient*innen hinweg berechnet.

3.5.2 Konfirmatorische Datenanalyse

Anschließend wurden bivariate Korrelationen durchgeführt. Es wurde jeweils ein zweiseitiger Test auf Signifikanz durchgeführt, bei dem der Pearson Korrelationskoeffizient bestimmt wurde.

Zur Untersuchung der Hypothesen H1 bis H5 wurde eine konfirmatorische Analyse durchgeführt. Hierbei wurden Korrelationen zwischen der Kortisolsekretion im Tagesverlauf (AUC) und den Ergebnissen der Fragebögen PSWQ-D, PSWQ-pw, Ham-A Gesamtergebnis, Ham-A Unterergebnis „psychische Angst“ und Ham-A Unterergebnis „somatische Angst“ durchgeführt. Um einer Alphafehlerkumulierung aufgrund des multiplen Testens entgegenzuwirken, wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen. Der probabilitas(p) -Wert 0,05 wurde durch die Anzahl der durchgeführten Tests (n=5) geteilt. Somit wurde ein adjustiertes Signifikanzniveau von $p < 0,01$ festgelegt.

3.5.3 Explorative Datenanalyse

Zur explorativen Analyse von Einflussfaktoren auf die primäre Fragestellung wurden die demographischen Variablen (Geschlecht und Alter), die Depressivität (Ham-D), die Angstkontrollfähigkeit (ACQ gesamt/ „internal“/ „external“) und die Somatisierung (SOMS-2, SOMS-7T) zum einen mit den Kortisolwerten (Einzelmesszeitpunkte und AUC) und zum anderen mit der Angstschwere (Ham-A „gesamt“/ „somatisch“/ „psychisch“, PSWQ-D/-pw) korreliert.

Es handelt sich ebenfalls um bivariate Korrelationen mit zweiseitigem Test auf Signifikanz mit Bestimmung des Pearson Korrelationskoeffizienten. Bei der explorativen Analyse wurde nicht für multiples Testen kontrolliert.

4. Ergebnisse

4.1 Patient*innencharakteristika

Insgesamt konnten 51 Interessenten rekrutiert werden. Nach Aufklärung, Diagnosesicherung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 18 Personen von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Von den ausgeschlossenen Proband*innen lehnten 12 nach der Aufklärung eine Studienteilnahme aktiv ab oder brachen den Kontakt zum Studienpersonal ohne Angabe von Gründen ab. Bei drei Personen fielen in der Eingangsuntersuchung bzw. sportmedizinischen Voruntersuchung körperliche Erkrankungen auf, die einer Teilnahme an den Sportinterventionen entgegenstanden. Zwei Personen mussten aufgrund eines regelmäßigen Gebrauchs von Beruhigungsmitteln ausgeschlossen werden. Eine weitere Person konnte die zeitlichen Voraussetzungen für eine regelmäßige Studienteilnahme nicht erfüllen.

Entsprechend wurden insgesamt 33 Patient*innen in die Studie eingeschlossen.

4.1.1 Demographische Variablen

Unter den 33 Patient*innen (N= Anzahl der Patient*innen) befanden sich 9 Männer und 24 Frauen. Das Alter der Studienteilnehmer*innen erstreckte sich von 20 bis 61 Jahren. Das mittlere Alter betrug 41 Jahre (M = 41 Jahre; SD = 12,3).

Der mittlere Body Mass Index lag mit 23 kg/ m² im Normalgewicht. Der mittlere Blutdruck betrug in Ruhe 121/70 mmHg und war somit normoton. Der Ruhepuls war im Mittel bei einer Herzfrequenz von 73 Schlägen pro Minute normofrequent.

4.1.2 Klinische Parameter (Fragebögen)

In den klinischen Fragebögen ergaben sich folgenden Mittelwerte:

Tabelle 1

Deskriptive Statistik der klinischen Parameter

	M	SD	N
Ham-A („psychisch“)	15,9	3,8	33
Ham-A („somatisch“)	14,2	5,9	33
Ham-A (gesamt)	30,1	7,5	33
Ham-D	13,5	5,0	33
PSWQ-D	61,3	9,4	33
PSWQ-pw	58,8	16,4	33
SOMS-2	18,5	9,1	33
SOMS-7T	32,9	22,3	31*
ACQ („external“)	39,4	13,6	33
ACQ („internal“)	27,9	10,6	33
ACQ (gesamt)	67,3	22,2	33

*Zwei Fragebögen wurden aufgrund einer unvollständigen Bearbeitung nicht berücksichtigt.

Im Ham-A lag der niedrigste angegebene Gesamtpunktwert bei 13, der höchste bei 41 Punkten. Nach Matza et al. (2010) ließ sich die mittlere Ausprägung der allgemeinen Angst der Patient*innen folglich bei einem Ham-A Gesamtpunktwert von M=30 der Kategorie „schwer“ zuordnen.

Gemäß Zimmerman et al. (2013) war mit einem mittleren Ham-D-Punktwert von 13,5 eine „leichtgradige“ depressive Symptomatik zu verzeichnen.

Der niedrigste angegebene Gesamtpunktwert im PSWQ-D lag bei 45, der höchste bei 78 Punkten. Die PSWQ-Werte waren im Mittel größer als 56. Die Patient*innen konnten somit als „high worriers“ angesehen werden (Ruscio, 2002).

4.1.3 Neuroendokrine Parameter (Speichelkortisol sC)

Die Laboranalyse der Speichelproben ergaben folgende Mittelwerte:

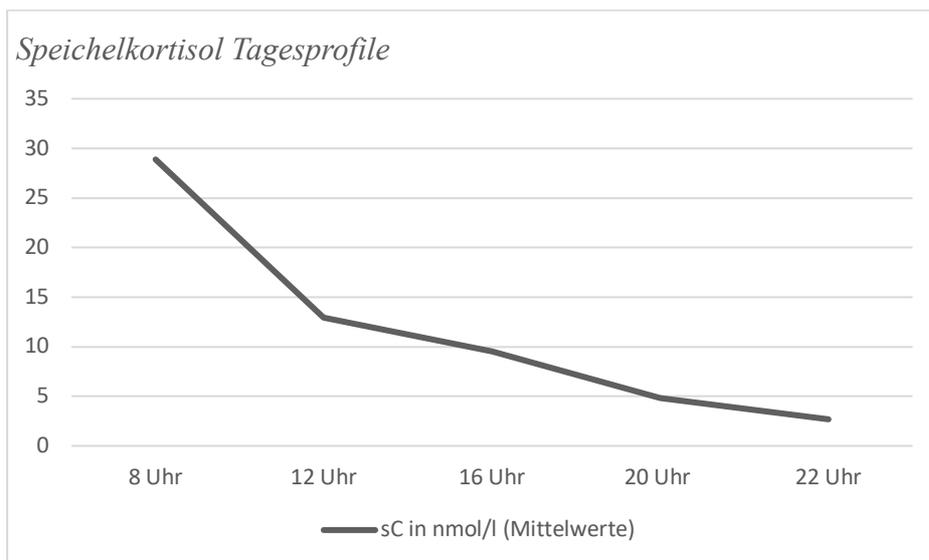
Tabelle 2

Deskriptive Statistik der neuroendokrinen Parameter

	M	SD	N
sC 8 Uhr	28,88	19,3	29
sC 12 Uhr	12,94	11,16	29
sC 16 Uhr	9,55	5,32	29
sC 20 Uhr	4,81	3,57	29
sC 22 Uhr	2,68	1,55	28
sC AUC	166,71	69,85	28

Aufgrund präanalytischer Fehler bei Probengewinnung und -lagerung konnten je Messzeitpunkt nur maximal 29 der 33 Proben verwertet werden.

Abbildung 1



Die graphische Darstellung veranschaulicht die Mittelwerte der Kortisolkonzentration der teilnehmenden GAS-Patient*innen zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Verglichen mit den aus Metadaten von 18698 Individuen ermittelten alters- und geschlechtsabhängigen Perzentil

Werten, lagen die Mittelwerte der GAS-Patient*innen dieser Studie über der 95. Perzentile der Werte 20-60-jähriger Männer und Frauen der Allgemeinbevölkerung (Miller et al., 2016).

4.2 Korrelationen

4.2.1 Zusammenhang der Kortisolsekretion (AUC) mit Angststärke (PSWQ und Ham-A)

In Bezug auf die primäre Fragestellung bezüglich eines Zusammenhangs von Kortisolkonzentration und Schweregrad der Angstsymptomatik (H1-H5) wurde die statistische Signifikanz nach Bonferroni Korrektur für einen p-Wert $< 0,01$ festgelegt.

Die Ergebnisse der Korrelation der klinischen Angstsymptomatik und Speichelkortisolprofil (sC AUC) sind in nachstehender Tabelle dargestellt:

Tabelle 3
Korrelation klinischer und neuroendokriner Parameter

		sC AUC	sC 8Uhr	sC 12Uhr	sC 16Uhr	sC 20Uhr	sC 22Uhr
PSWQ- D	Korrelation nach Pearson	-0,188	-0,028	-0,163	0,056	0,010	0,133
	Signifikanz (2-seitig)	,339	,884	,397	,774	,959	,492
	N	28	29	29	29	28	29
PSWQ- pw	Korrelation nach Pearson	-0,230	-0,148	-0,164	-0,169	0,067	-0,109
	Signifikanz (2-seitig)	,239	,443	,396	,380	,729	,582
	N	28	29	29	29	29	28
Ham-A gesamt	Korrelation nach Pearson	-0,007	0,051	0,123	-0,091	-0,172	0,043
	Signifikanz (2-seitig)	,972	,794	,526	,638	,373	,827
	N	28	29	29	29	29	28
Ham-A „psychische Angst“	Korrelation nach Pearson	-0,191	-0,030	-0,112	-0,109	-0,208	-0,150
	Signifikanz (2-seitig)	,331	,877	,563	,572	,279	,446
	N	28	29	29	29	29	28
Ham-A „somatische Angst“	Korrelation nach Pearson	0,127	0,083	0,228	-0,041	-0,075	,160
	Signifikanz (2-seitig)	,518	,668	,234	,833	,697	,415
	N	28	29	29	29	29	28

Weder die Korrelation zwischen der sC-Konzentration und einer unspezifischen Angstsymptomatik (gemessen anhand des Ham-A) noch die zwischen der sC-Konzentration und der störungsspezifischen Angstsymptomatik (gemessen anhand des PSWQ) waren statistisch signifikant.

4.2.2 Einfluss der demographischen Daten

Die statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

Bezogen auf das Geschlecht gab es keinerlei signifikante Korrelation mit den klinischen oder neuroendokrinen Daten ($p > ,05$).

Im Bezug auf das Alter gab es folgende Korrelationen:

Tabelle 4
Korrelation des Alters mit neuroendokrinen Parametern

		sC	sC	sC	sC	sC	sC
		AUC	8Uhr	12Uhr	16Uhr	20Uhr	22Uhr
Alter	Korrelation nach Pearson	0,029	0,392*	-0,204	-0,035	0,050	-0,277
	Signifikanz (2-seitig)	,884	,035	,289	,858	,797	,154
	N	28	29	29	29	29	28

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 5

Korrelation des Alters mit klinischen Parametern

		Alter
PSWQ-D	Korrelation nach Pearson	0,192
	Signifikanz (2-seitig)	,285
	N	33
PSWQ-pw	Korrelation nach Pearson	0,116
	Signifikanz (2-seitig)	,521
	N	33
Ham-A	Korrelation nach Pearson	0,055
	Signifikanz (2-seitig)	,760
	N	33
Ham-D	Korrelation nach Pearson	0,358*
	Signifikanz (2-seitig)	,041
	N	33
SOMS-7T	Korrelation nach Pearson	-0,329
	Signifikanz (2-seitig)	,071
	N	31
SOMS-2	Korrelation nach Pearson	-0,494**
	Signifikanz (2-seitig)	,003
	N	33
ACQ gesamt	Korrelation nach Pearson	-0,317
	Signifikanz (2-seitig)	,072
	N	33
ACQ „internal“	Korrelation nach Pearson	-0,112
	Signifikanz (2-seitig)	,534
	N	33
ACQ „external“	Korrelation nach Pearson	-0,428*
	Signifikanz (2-seitig)	,013
	N	33

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die Korrelation des Alters mit den neuroendokrinen Parametern ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Kortisolwert um 8 Uhr. Ein höheres Alter war demnach mit einer stärker ausgeprägten Kortisolsekretion um 8 Uhr assoziiert. Kortisolwerte zu anderen Tageszeitpunkten oder die AUC korrelierten nicht mit dem Alter. ($p > ,05$)

In der Untersuchung der klinischen Parameter in Korrelation mit dem Alter zeigte sich eine signifikante positive Assoziation zwischen dem Lebensalter und der Ausprägung der depressiven Symptomatik.

Darüber hinaus wurde eine negative Korrelation zwischen Lebensalter und Somatisierung innerhalb der vergangenen zwei Jahre gefunden. Eine weitere negative Korrelation bestand schließlich zwischen Alter und „externaler Kontrolle“ über angstassoziierte Stimuli. Die übrigen klinischen Fragebögen korrelierten nicht mit dem Alter der Patient*innen. ($p > ,05$)

4.2.3 Einfluss von Depressivität, Angstkontrollfähigkeit und Somatisierungssymptomatik

Die statistische Signifikanz wurde erneut für einen p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

a) Depressivität

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen depressiver Symptomatik (gemäß Ham-D) und Kortisolsekretion (AUC oder Einzelmesszeitpunkte) ($p > ,05$).

Die depressive Symptomatik zeigte sich hingegen positiv mit der Ausprägung der Angst in den folgenden Fragebögen assoziiert:

Tabelle 6
Korrelation ängstlicher und depressiver Symptomatik

		Ham-D
Ham-A	Korrelation nach Pearson	0,463**
gesamt	Signifikanz (2-seitig)	,007
	N	33
Ham-A	Korrelation nach Pearson	0,504**
„psychische	Signifikanz (2-seitig)	,003
Angst“	N	33
Ham-A	Korrelation nach Pearson	0,270
„somatische	Signifikanz (2-seitig)	,129
Angst“	N	33
PSWQ-D	Korrelation nach Pearson	0,208
	Signifikanz (2-seitig)	,246
	N	33
PSWQ-pw	Korrelation nach Pearson	0,366*
	Signifikanz (2-seitig)	,036
	N	33

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

b) Angstkontrollfähigkeit

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Angstkontrollfähigkeit (gemäß ACQ gesamt; ACQ „internale Kontrolle“; ACQ „externale Kontrolle“) und der Kortisolsekretion (AUC oder Einzelmesszeitpunkte) ($p > ,05$).

Es zeigten sich hingegen folgende Korrelationen zwischen Angstkontrollfähigkeit und Angststärke:

Tabelle 7

Korrelation Angstkontrollfähigkeit und Angststärke

		PSWQ- D	PSWQ- pw	Ham-A gesamt	Ham-A „psychische Angst“	Ham-A „somatische Angst“
ACQ gesamt	Korrelation nach Pearson	-0,736**	-0,592**	0,001	-0,192	0,124
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,994	,286	,491
	N	33	33	33	33	33
ACQ „external“	Korrelation nach Pearson	-0,651**	-0,520**	0,013	-0,164	-0,122
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,002	,942	,361	,499
	N	33	33	33	33	33
ACQ „internal“	Korrelation nach Pearson	-0,704**	-0,572**	-0,014	-0,190	0,103
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,938	,290	,567
	N	33	33	33	33	33

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

„Internale“, „externale“ und globale Angstkontrollfähigkeit waren negativ mit der Ausprägung von Sorgen gemäß PSWQ innerhalb der letzten sieben Tage sowie der letzten zwei Jahren assoziiert.

c) Somatisierungssymptomatik

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen einer Somatisierungssymptomatik (SOMS-2; SOMS-7T) und Kortisolsekretion (AUC oder Einzelmesszeitpunkte*) ($p > ,05$).

*Lediglich die Korrelation des Kortisolkonzentration um 12 Uhr mit dem Gesamtwert der Somatisierungssymptome der letzten zwei Jahren (gemäß SOMS-2) ergab einen signifikanten Zusammenhang $r(29) = 0,411$, $p = ,027$. Patient*innen mit höherer Somatisierungssymptomatik in den vergangenen zwei Jahren hatten folglich in dieser Erhebung eine höhere Kortisolkonzentration um 12 Uhr.

Des Weiteren bestanden folgende signifikante positive Korrelationen von Somatisierung mit der Angststärke im Ham-A.

Tabelle 8

Korrelation Somatisierung und Angststärke

		PSWQ- D	PSWQ- pw	Ham-A gesamt	Ham-A „psychische Angst“	Ham-A „somatische Angst“
SOMS-7T	Korrelation nach Pearson	-0,142	-0,087	0,440*	-0,103	0,627**
	Signifikanz (2-seitig)	,446	,641	,013	,582	,000
	N	31	31	31	31	31
SOMS-2	Korrelation nach Pearson	-0,245	-0,242	0,204	-0,268	0,432*
	Signifikanz (2-seitig)	0,169	,174	,255	,131	,012
	N	33	33	33	33	33

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Eine stärker ausgeprägte Somatisierung (gemäß SOMS-2 und SOMS 7T) war mit einer ausgeprägteren somatischen Angst im Ham-A assoziiert. Mehr Somatisierungssymptomatik in den vergangenen sieben Tagen war mit mehr Angstsymptomatik im Ham-A gesamt assoziiert.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Monographie war es, den Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Angstsymptomatik und dem Ausmaß der zirkadianen Kortisolsekretion bei Patient*innen mit einer GAS zu untersuchen.

Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), die den Effekt von körperlicher Aktivität auf klinische und neuroendokrinologische Parameter bei der GAS zum Gegenstand hatte, wurde bei 33 teilnehmenden GAS-Patient*innen die Symptomschwere mittels Fragebögen erhoben und Kortisol-Tagesprofile mit Hilfe wiederholter Speichelproben (zu insgesamt drei Untersuchungszeitpunkten) bestimmt. Die Schwere der Angstsymptomatik wurde störungsspezifisch mit dem Penn State Worry Questionnaire (PSWQ-D und PSWQ-pw) und störungsunspezifisch mit der Hamilton Anxiety Rating Scale (Ham-A) erfasst. Die vorliegende Promotionsschrift widmet sich den Daten, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt (Baseline) und damit vor Beginn der Intervention erhoben wurden. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt spiegelten die Mittelwerte beider Skalen eine schwere Ausprägung von Angst bzw. Sorgen wider. Zur Beurteilung der zirkadianen Speichelkortisolsekretion wurde die AUC herangezogen. Diese war im Vergleich zu Speichelwerten von über 18000 unselektierten Individuen erhöht. In einer Korrelationsanalyse wurde zwischen den Patient*innen verglichen, ob eine positive Assoziation zwischen der klinischen Symptomschwere und der Kortisolsekretion besteht. Eine Betrachtung dieser Fragestellung zielte darauf ab, eine diesbezüglich bisher heterogene Datenlage zu ergänzen und hierdurch weitere Erkenntnisse über die pathophysiologischen Zusammenhänge der GAS zu gewinnen.

5.1 Zusammenhang Speichelkortisol mit Angststärke der Generalisierten Angststörung

Im Ergebnis zeigte sich in dieser Untersuchung entgegen den Hypothesen keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der zirkadianen Speichelkortisolsekretion (AUC) und der Schwere der störungsspezifischen oder -unspezifischen Angstsymptomatik bei den untersuchten GAS-Patient*innen.

5.1.1 Einordnung in die Literatur

Dieser Befund ist in Teilen widersprüchlich zu den Ergebnissen von Mantella et al. (2008), welche bei GAS-Patient*innen eine mit dem Ausmaß der Angst korrelierende Speichelkortisolkonzentration feststellten. Sie untersuchten Speichelkortisolkonzentrationen bei insgesamt 71 GAS-Patient*innen im Vergleich zu 40 gesunden Proband*innen im Alter von über 60 Jahren. Dabei fand sich die basale zirkadiane Kortisolkonzentration bei den betroffenen Patient*innen gegenüber der Kontrollgruppe um 40-50% erhöht. Die störungsunspezifische Angst (gemessen mit Ham-A) korrelierte übereinstimmend mit unseren Ergebnissen nicht mit der Kortisolkonzentration im Speichel der Patient*innen. Allerdings zeigte sich eine positive Korrelation der störungsspezifischen Schwere der GAS (gemessen anhand der Fragebögen Generalized anxiety disorder severity scale (GADSS) und PSWQ) mit den Kortisolspiegeln (CAR und AUC). GADSS ist eine weitere Skala, die anhand von sechs Kriterien die Symptomschwere einer GAS erfasst (Shear et al., 2006).

In unserer Erhebung konnte diese Korrelation nicht bestätigt werden. Ein Grund dafür könnte das Alter der eingeschlossenen Personen sein. Die GAS-Patient*innen unserer Studie waren deutlich jünger, der Altersbereich betrug 20 bis 61 Jahre. Mantella et al. (2008) hingegen untersuchten den Zusammenhang ausschließlich bei 60 bis 99-jährigen Personen. Es existieren bislang unzureichende Erkenntnisse über die Veränderungen der HPA-Aktivität bei GAS mit steigendem Lebensalter. Keine Untersuchungen adressierte bisher primär diese Fragestellung. Jedoch deuten bisherige Befunde darauf hin, dass es insbesondere bei älteren Personen, die unter Ängsten leiden, zu Veränderungen in der endokrinen Stressantwort im Alter kommen könnte. Chaudieu et al. (2008) fanden beispielsweise in einer Bevölkerungsstichprobe von 261 älteren Personen aus Frankreich (mittleres Alter 73 Jahre) bei Angabe von Angsterkrankungen eine stärkere Kortisolsekretion bei Exposition gegenüber Stressoren mit anschließend langsamerer Erholung der HPA-System-Aktivierung im Vergleich zu älteren Menschen ohne psychiatrische Erkrankungen.

Lenze et al. (2011) untersuchten in einer randomisierten durch Placebo kontrollierten Studie mit 95 Teilnehmer*innen in einer Altersgruppe über 60-jähriger GAS Patient*innen die Auswirkungen einer 12-wöchigen Gabe von Escitalopram auf Kortisolkonzentration und Angstsymptomatik. Die Angst wurde ebenfalls mit den Messinstrumenten Ham-A und PSWQ erfasst. Die basale zirkadiane Kortisolkonzentration (AUC) war bei den meisten betroffenen Patient*innen gegenüber einer altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppe um 40-70% erhöht.

Bei Proband*innen mit initial erhöhten zirkadianen Kortisolwerten kam es nach der Einnahme von Escitalopram zu einer Senkung der Kortisolkonzentration und korrespondierend der Symptomausprägung. Diese Ergebnisse könnten auf einen Zusammenhang der Angststärke mit der Höhe der Kortisolkonzentration hindeuten.

Im Gegensatz zu unserer Studie wurde jedoch eine Intervention durchgeführt und anschließend eine Angstreduktion und Kortisolreduktion gefunden. Auch lag wiederum eine ältere Altersgruppe vor. Zusammenfassend könnte möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Kortisolsekretion und Schwere der Angstsymptomatik erst in höherem Lebensalter auftreten. Denkbar wäre eine altersabhängige Sensitivierung des HPA-Systems. Es wäre daher aufschlussreich, die Fragestellung dieser Arbeit bei GAS Patient*innen in einer höheren Altersgruppe nochmals genauer zu beleuchten.

In der Literatur gibt es jedoch auch Hinweise für einen Zusammenhang von klinischen und neuroendokrinen Parametern bei jüngeren GAS Patient*innen. Tafet et al. (2005) stellten eine Untersuchung in einer Gruppe von Erkrankten an, die eine vergleichbare Altersstruktur wie die Patient*innen in der vorliegenden Arbeit aufwiesen. Sie beobachteten, dass es bei 17 GAS-Patient*innen im Alter von 24 bis 58 Jahren durch eine psychotherapeutische Behandlung zu einer Reduktion von Angst und der Kortisolkonzentration kam. Die Patient*innen absolvierten 24 Sitzungen einer wöchentlichen 45 minütigen KVT. Die Angststärke wurde anhand der Ham-A erfasst. Die endokrine Veränderung wurde mittels Kortisolkonzentration um 16 Uhr nachmittags vor und nach der Intervention beurteilt. Zu berücksichtigen gilt es, dass es sich um eine kleine Stichprobe handelte. Zudem wurden auch in dieser Studie nicht die basalen interindividuellen Zusammenhänge von Angststärke und Kortisolkonzentration untersucht, sondern vielmehr intraindividuelle Veränderungen durch eine Intervention. Die Kortisolausschüttung wurde nicht über den Tagesverlauf ausgewertet, sondern anhand einer Einzelmessung zu einer bestimmten Uhrzeit bewertet. Somit sind die Ergebnisse nur eingeschränkt mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

In der Gesamtschau der bisherigen Befunde gibt es bisher eine einzige Studie von Mantella et al. (2008), die gegenteilig zu der vorliegenden Untersuchung eine Korrelation zwischen basaler Kortisolkonzentration und störungsspezifischer Angststärke zwischen GAS-Patient*innen postulierte. Diese wurde jedoch in einer anderen Altersgruppe durchgeführt, was die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen einschränken könnte (s. Diskussion oben). Weitere Studien zeigten nach therapeutischen Interventionen sowohl einer Reduktion der

Angstsymptomatik als auch der Kortisolkonzentration bei GAS-Patient*innen. Dieses Ergebnis impliziert, dass beim betroffenen Individuum bei reduzierter Angst auch die Kortisolkonzentration reduziert ist. Es lässt aber keine Schlussfolgerung zu, ob man beim Vergleich mehrerer GAS-Patient*innen eine stärkere Angstsymptomatik bei denjenigen mit besonders hoher Kortisolsekretion annehmen kann.

5.1.2 Limitationen

Die mittlere AUC war in unserer Erhebung verglichen mit Referenzwerten aus Metadaten erhöht und lag im gesamten Messzeitraum über der 95. Perzentile (Miller et al., 2016). Zu beachten ist ein Unterschied der Uhrzeiten zu denen die Probeentnahmen erfolgten. In der Studie von Miller und Kollegen wurden um 8, 13, 15:30, 20:30 und 23 Uhr Speichelprobenentnahmen durchgeführt. Damit wichen die Zeiten leicht von denen der vorliegenden Arbeit (nämlich 8, 12, 16, 20, 22 Uhr) ab (Miller et al., 2016). Um die unmittelbare Aussagekraft unserer Ergebnisse zu erhöhen, wäre es von Vorteil gewesen, eine Kontrollgruppe bestehend aus gesunden Proband*innen in die Studie mit aufzunehmen.

Generell ist zu beachten, Kortisol als Parameter durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird.

In diesem Zusammenhang ist zunächst akuter Stress zu nennen. Insbesondere Situationen, die subjektiv als unvorhersehbar oder unkontrollierbar eingeschätzt werden, lösen akuten Stress aus (Koolhaas et al., 2011). Durch eine stressige Situation wie beispielsweise das Bewerbungs-Assessment im TSST kann bei den meisten Menschen ein Kortisolanstieg provoziert werden. Das Maximum der Kortisolkonzentration im Speichel ist 10-20 Minuten nach Ende des Stressors erreicht. Erst nach etwa 70 Minuten befindet sich die Kortisolkonzentration wieder auf dem Ausgangsniveau (Kirschbaum et al., 1993). Um eine Verfälschung durch akuten Stress in der vorliegenden Studie zu vermeiden, wurden die Patient*innen durch das Studienteam instruiert, die Messungen unter Alltagsbedingungen an einem Tag durchzuführen, an dem keine besonderen Stressoren zu erwarten waren. Um diesen Faktor noch besser kontrollieren zu können, sollte in zukünftigen Studien ein Tagesprotokoll geführt werden, um mögliche unerwartete Stressoren in die Interpretation der Speichelkortisol-Ergebnisse miteinbeziehen zu können.

Ein ausführliches Tagesprotokoll wäre zudem hilfreich um Lebensstilfaktoren wie Meditation, Sport, Ernährung, Koffeinkonsum, Rauchen, Alkohol und Schlaf sowie Medikamente (z.B.

hormonbasierte Kontrazeptiva) abzubilden, welche die Kortisolkonzentration ebenfalls beeinflussen (Pascoe et al., 2017; Strahler et al., 2017).

Zahlreichen somatische Erkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen, chronischen Schmerzen, Übergewicht, Erkrankungen des Mundraumes, Hypertension, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes) beeinflussen die Kortisolkonzentration (Strahler et al., 2017). In dieser Studie wurden lediglich körperliche Erkrankungen, die einer intensiven Sportintervention entgegenstanden, ausgeschlossen. Der Einfluss anderer körperlicher Erkrankungen auf die Kortisolkonzentration wurde nicht berücksichtigt.

Eine weitere und gravierende Limitation dieser Arbeit ist die niedrige Patient*innenzahl dieses Pilotprojektes. Auf die Rekrutierung folgte ein Rücklauf von 55 Interessent*innen, von denen lediglich 33 Personen, darunter 9 Männer und 24 Frauen, in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dabei handelte es sich um eine Auswahl an GAS-Patient*innen, die bereit waren an einer anspruchsvollen und zeitaufwendigen Interventionsstudie teilzunehmen. Patient*innen die körperlich nicht in der Lage waren, an den Sportinterventionen teilzunehmen wurden ausgeschlossen. Explizit für eine Querschnittsuntersuchung mit der hier behandelten Fragestellung lassen sich möglicherweise mehr Proband*innen rekrutieren, da die Studienteilnahme nicht mit der Absolvierung einer aufwendigen Interventionsstudie verknüpft ist. Zudem würde in diesem Fall auch in Notwendigkeit einer Berücksichtigung von medizinischen Kontraindikationen bezüglich körperlicher Aktivität wegfallen, was ebenfalls zu einer höheren Teilnehmerzahl führen dürfte.

Aufgrund präanalytischer Fehler bei Probengewinnung und -lagerung konnten lediglich bei 28 von 33 die AUC der Speichelproben verwertet werden. Diese kleine Stichprobengröße lässt nur begrenzte Schlussfolgerungen zu und erschwert die eine Verallgemeinerung der Ergebnisse. Die vorliegende Monographie liefert daher vielmehr Hinweise auf einen fehlenden Zusammenhang zwischen der Erkrankungsschwere und der Aktivierung des HPA-Systems bei GAS-Patientinnen dieser Altersgruppe, auf die eine größere Untersuchung aufbauen könnte.

5.2 Bedeutung möglicher Einflussfaktoren

Es wurden verschiedene potenzielle Einflussgrößen auf die klinischen und neuroendokrinen Parameter analysiert.

5.2.1 Demographische Variablen als mögliche Einflussfaktoren

Das Geschlecht beeinflusste in dieser Untersuchung weder die klinischen noch die neuroendokrinen Daten. Andere Studien beschreiben hingegen das Vorliegen geschlechtsabhängiger Unterschiede sowohl in Bezug auf die Angstaussprägung als auch hinsichtlich der Funktion des HPA-Systems bei der GAS. Es wurde beispielsweise beschrieben, dass Frauen im Vergleich zu Männern unter vermehrt somatischen Symptomen von Angst leiden (Altemus et al., 2014). In der Subskala Ham-A „somatische Angst“, gab es in dieser Erhebung allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Das könnte durch die geringe Zahl der Patient*innen, mit 9 Männer und 24 Frauen, begründet sein.

Metadaten von über 18698 Individuen zeigten zudem geschlechterabhängige Unterschiede in der Kortisolkonzentration: Frauen bis zum 40. Lebensjahr haben etwas höhere Kortisolkonzentrationen als Männer. Ab dem 50. Lebensjahr kehrt sich das Verhältnis um (Miller et al., 2016). Dieser Umkehrpunkt ist bei unseren (zwischen 20 und 61 Jahre alten) Patient*innen mit abgebildet, weshalb insgesamt möglicherweise kein Zusammenhang zwischen der Kortisolkonzentration und den Geschlechtergruppen offensichtlich wurde.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Assoziation zwischen höherem Lebensalter und einer höheren Kortisolkonzentration um 8 Uhr morgens. Diese Beobachtung passt zu Befunden von Passek et al. (2019), dass die Kortisolkonzentration mit dem Lebensalter ansteigt. Es ist zu berücksichtigen, dass in unserer Studie lediglich eine Altersspanne von 41 Jahren (20 und 61 Jahre) repräsentiert wurde. Miller et al. (2016) zeigten in Metadaten eine relativ stabile Kortisolkonzentration bei Erwachsenen bis zum Rentenalter, also insbesondere in der Altersgruppe unserer Patient*innen. Die Kortisolkonzentrationen zu anderen Messzeitpunkten und die AUC ergaben in dieser Erhebung passend dazu keine Altersabhängigkeit. Bezüglich der morgendlichen Speichelkortisolwerte um 8 Uhr muss beachtet werden, dass nicht erfasst wurde, um welche Uhrzeit die Patient*innen aufwachten. Damit lässt sich der Einfluss des 50-60-prozentigen Kortisolanstiegs durch die CAR mit anschließend rapidem Abfall der Kortisolkonzentration nicht beurteilen. Die Kortisolkonzentration um 8 Uhr morgens könnte dadurch beeinflusst und fälschlicherweise zu dem signifikanten Ergebnis geführt haben. Die genaue Aufwachzeit sollte im Falle einer künftigen Untersuchung erfasst werden.

Darüber hinaus war in dieser Untersuchung ein höheres Lebensalter mit einer ausgeprägteren depressiven Symptomatik assoziiert. Eine Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland zeigte bei 7988 Personen, dass die Stärke subklinischer depressiver Symptomatik in der Bevölkerung sich mit steigendem Lebensalter zwar leicht reduziert, die Prävalenz einer klinisch relevanten Depression hingegen mit steigendem Lebensalter bis zu einem Höhepunkt zwischen 50 und 70 Jahren zunimmt (Busch et al., 2013).

In dieser Studie galt das komorbide Vorliegen einer schweren depressiven Symptomatik als Ausschlusskriterium. Eine begleitende depressive Symptomatik wurde mittels Ham-D erfasst. Mit einem Mittelwert von 13,5 lag bei den teilnehmenden Patient*innen eine leichtgradige depressive Symptomatik vor. Angesichts der hohen Komorbiditätsrate sollte die depressive Symptomatik klinisch genau eruiert werden. Es wäre sinnvoll die Ausschlusskriterien noch strenger zu fassen und bereits leicht- und mittelgradige depressive Symptomatik auszuschließen, um deren Einfluss auf das HPA-System zu vermeiden.

In dieser Erhebung war höheres Lebensalter mit weniger Somatisierungssymptomatik in den vergangenen zwei Jahren assoziiert. Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit der Auswertung der Daten des Bundesgesundheitsurvey des Robert Koch Instituts (1990-1992) bei 7466 Personen der Allgemeinbevölkerung im Alter von 25 bis 69 Jahren, bei denen eine negative Assoziation zwischen der Prävalenz von Somatisierung und dem Lebensalter gefunden wurde (Ladwig et al., 2001).

In der vorliegenden Studie bestand in höherem Alter zudem weniger subjektive Kontrollfähigkeit über angstassoziierte externale Stimuli. Rapee et al. (1996) hingegen fanden bei 250 Patient*innen aus einer auf Angststörungen spezialisierten Klinik insgesamt keine altersassoziierte Veränderung der Angstkontrollfähigkeit im ACQ gesamt. Die damaligen Patient*innen waren zwischen 18 und 65 Jahre alt und litten an verschiedenen Angsterkrankungen wie einer Panikstörung oder einer (sozialen) Phobie bzw. einer Zwangsstörung. 34 von ihnen waren aufgrund einer GAS in Behandlung. In unserer Erhebung wurde die überarbeitete Version des ACQ verwendet, welche 30 Items beinhaltet. Rapee et al. (1996) verwendeten eine andere Version des ACQ mit ursprünglich 53 Items, von denen sie 7 aufgrund von Redundanz ausschlossen. Die Unterkategorie „externale Kontrolle“ wurde nicht separat berechnet. In nachfolgenden Studien wäre es interessant erneut zu untersuchen, inwiefern sich die external erlebte Kontrolle mit steigendem Lebensalter bei GAS verringert.

5.2.2 Depressivität als möglicher Einflussfaktor

Es wurden Depressivität, Angstkontrollfähigkeit und Somatisierung als mögliche Einflussgrößen auf die störungsspezifische und allgemeine Angstsymptomatik und auf die Speichelkortisolkonzentration betrachtet.

Bezüglich einer begleitenden depressiven Symptomatik (gemäß Ham-D) zeigte sich kein Zusammenhang mit den Kortisolwerten bei den teilnehmenden GAS-Patient*innen. Das Vorliegen einer schweren depressiven Symptomatik gilt in der Literatur als komplexer Einflussfaktor auf das HPA-System. Young et al. (2004) beschrieben bei dem Vorhandensein eines schweren depressiven Syndroms beispielsweise Veränderungen der HPA-Aktivierung, im Sinne einer überschießenden ACTH-Antwort auf den TSST, die im Falle einer komorbiden Angststörung noch deutlich ausgeprägter ausfiel. Trotz überschießender ACTH-Antwort war die Kortisolkonzentration in der Studie jedoch nicht signifikant erhöht. Auch Vreeburg et al. (2010) stellten in einer Kohortenstudie mit über 1000 Angsterkrankten fest, dass durch das Vorliegen eines komorbiden depressiven Syndroms ein möglicher Konfundierungseffekt vorliegt. Die CAR war bei GAS nur im Falle einer depressiven Komorbidität erhöht. In der vorliegenden Studie galt das Vorliegen einer schweren depressiven Symptomatik jedoch als Ausschlusskriterium, wodurch eine signifikante Beeinflussung der Kortisolsekretion wahrscheinlich verhindert werden konnte.

Die Angststärke der teilnehmenden GAS-Patient*innen war in den Angstfragebögen Ham-A „gesamt“ und Ham-A „psychische Angst“, sowie PSWQ-pw positiv mit depressiver Symptomatik assoziiert, nicht jedoch in den Fragebögen Ham-A „somatische Angst“ und im PSWQ-D.

GAS und Depression sind häufig komorbide. In einer Querschnittsanalyse hatten 70% der GAS-Patient*innen depressive Symptomatik, 60% erfüllten sogar die Kriterien einer schweren Depression. Andersherum hatten 11% der Personen mit schwerer Depression eine komorbide GAS (Carter et al., 2001). In retrospektiven Studien geht die GAS häufig einer später auftretenden komorbiden depressiven Symptomatik voraus. Andersherum geht eine Depression seltener einer später auftretenden GAS voraus (Kessler et al., 2001). Ergebnisse einer prospektiven longitudinalen Studie zeigen, dass nach zwei bis vier Jahren bei der Mehrzahl der GAS Patient*innen (66,3%) eine Depression auftritt (Wittchen et al., 2001).

Auch andere Studien fanden eine positive Assoziation zwischen der Angstsymptomatik und einer depressiven Symptomatik bei GAS. Zimmerman et al. (2020) zeigten bei 85 GAS Patient*innen eine positive Korrelation zwischen Ham-A und Ham-D. Die Patient*innen befanden sich aufgrund

einer GAS in teilstationärer psychiatrischer Behandlung. Das Vorliegen einer schweren depressiven Symptomatik galt ebenfalls als Ausschlusskriterium.

In epidemiologischen Studien sind GAS und Depressionen weniger häufig komorbide als in klinischen Studien. Dies könnte daran liegen, dass bei Vorhandensein einer komorbiden depressiven Störung eher professionelle Hilfe aufgesucht wird (Kessler et al., 2001). Möglicherweise wird eine GAS von den Betroffenen oder vom Umfeld weniger als behandlungswürdige und behandelbare Erkrankung wahrgenommen. Auch von Hausärzt*innen wird die alleinige GAS oft verkannt. Wenn ein zusätzliches depressives Syndrom auftritt, und die Funktionalität im Alltag weiter destabilisiert wird, könnte dies ein Auslöser zum Aufsuchen von Hilfe sein oder sich für Behandler klinisch offensichtlicher präsentieren.

Es wäre möglich, dass an unserer Studie eher GAS Patient*innen teilnahmen, bei denen bereits vermehrt depressive Symptomatik oder gar eine leichte oder mittelgradige Depression bestand. Dies sollte zukünftig bei Untersuchungen von GAS Patient*innen genau beachtet werden.

Hopko et al. (2003) fanden bei 160 älteren GAS Patient*innen keine Korrelation zwischen PSWQ und Ham-D. Dies ist übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, im Hinblick auf die Ausprägung der Sorgen innerhalb der letzten zwei Jahre (PSWQ-D). Weshalb jedoch zwischen den Sorgen innerhalb der letzten Woche (PSWQ-pw) und der Ausprägung der depressiven Symptomatik in dieser Erhebung ein Zusammenhang bestand erschließt sich nicht.

Zusammenfassend scheint bei der GAS die Schwere einer depressiven Symptomatik (Ham-D) mit der Ausprägung einer unspezifischen Angst (Ham-A), jedoch eher nicht mit der von störungsspezifischen Sorgen (PSWQ) assoziiert zu sein.

5.2.3 Angstkontrollfähigkeit als möglicher Einflussfaktor

In dieser Untersuchung bestand keine Assoziation zwischen Angstkontrollfähigkeit (gemäß ACQ) mit den Kortisolwerten. Erlebter Kontrollverlust wurde vormals als ein wichtiger Aspekt in Bezug auf die HPA-System-Aktivierung bei mentalem oder emotionalem Stress beschrieben (Guilliams & Edwards, 2010). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patient*innen zum Messzeitpunkt nicht mit Stressoren konfrontiert. Die Speichelproben sollten an einem gewöhnlichen Tag ohne zu erwartende stressigen Situationen gesammelt werden. Möglicherweise hat die subjektive Angstkontrollfähigkeit bei GAS-Patient*innen nur situationsbezogen kurzfristige und keine anhaltenden Effekte auf die Kortisolsekretion.

„Internale“, „externale“ und gesamte Angstkontrollfähigkeit waren jedoch jeweils signifikant negativ mit der Ausprägung der Sorgen gemäß PSWQ (-D und -pw) assoziiert. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Metaanalyse, die ebenfalls eine negative Assoziation zwischen Angststärke und erlebter Kontrolle in dieser Patient*innengruppe feststellen konnte (Gallagher et al., 2014). Entsprechend unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Bedeutung der subjektiv wahrgenommenen Fähigkeit zur Kontrolle über angstassoziierte Stimuli für die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung der GAS.

5.2.4 Somatisierung als möglicher Einflussfaktor

Bezüglich der Ausprägung der Somatisierung innerhalb der vergangenen 2 Jahre (gemäß SOMS-2) und den Kortisolkonzentration bestand in dieser Analyse eine einzelne positive Assoziation für den Kortisol-Messzeitpunkt um 12 Uhr. Dementsprechend hatten Patient*innen mit mehr Somatisierungssymptomen eine höheren Kortisolkonzentration um 12 Uhr. Zu anderen Uhrzeiten bestand kein signifikanter Zusammenhang von Somatisierung innerhalb der letzten 2 Jahre und Kortisol. Auch die Somatisierungsintensität in den vergangenen 7 Tagen (SOMS-7T) korrelierte nicht mit den Kortisolkonzentrationen, weder um 12 Uhr noch zu einer anderen Messzeitpunkten. ($p < ,05$). Aus der klinischen Betrachtungsweise ist dieser Befund nicht schlüssig zu erklären. Möglicherweise handelt es sich bei hierbei um eine Alphafehlerkummulation, da bei der explorativen Analyse der möglichen Einflussfaktoren das multiple Testen nicht korrigiert wurde. In der vorliegenden Untersuchung war eine ausgeprägtere Somatisierungssymptomatik (gemäß SOMS-2 und SOMS-7T) mit einem höheren Schweregrad von somatischer Angst im Ham-A assoziiert. Mehr Somatisierungssymptomatik in den vergangenen 7 Tagen war zudem mit mehr Angstsymptomatik im Ham-A Gesamtfragebogen assoziiert. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit einer großen Untersuchung aus Norwegen mit über 50000 Teilnehmer*innen, durch die ein positiver Zusammenhang zwischen Angst und einer Somatisierungssymptomatik beobachtet werden konnte. In der Studie waren unabhängig von Alter und Geschlecht die Anzahl der Somatisierungssymptome positiv mit der Ausprägung der angegebenen Ängste im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A) assoziiert (Haug et al., 2004). HADS-A ist ein Fragebogen, der an Ham-A angelehnt ist (Hoyer & Margraf, 2013). Darüber hinaus sind die (möglicherweise kausalen) Zusammenhänge zwischen Angst und Somatisierung noch weitestgehend unklar und ein Gegenstand aktueller Studien (Groen et al., 2021). Daher erscheint es relevant die Somatisierungssymptomatik bei künftigen Studien im Bereich der GAS weiterhin zusätzlich zu erfassen.

5.3 Klinische Relevanz der Fragestellung

Bei der GAS handelt es sich um eine häufige psychische Erkrankung, die mit großem Leidensdruck einhergeht. Die Erkrankung ist von bedeutender gesellschaftlicher Relevanz. Durch eine Abnahme der Produktivität und Leistungsfähigkeit im Arbeitskontext sowie durch eine erhöhte Inanspruchnahme des Gesundheitssystems entstehen durch die Erkrankung signifikante Gesundheitskosten (Wittchen et al., 2002). Die Problematik der Unterdiagnostik der GAS wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (z.B. Bandelow & Michaelis, 2015). Nur bei etwa jeder dritten (34%) Person mit einer GAS, die eine allgemeinmedizinische Praxis aufsucht wird die Diagnose unmittelbar gestellt (Wittchen et al., 2002). Gemäß einer Umfrage unter 501 Psychiater*innen wurde das Vorliegen einer GAS bei 45% der Betroffenen erst nach über 2 Jahren diagnostiziert (Baldwin et al., 2012).

Die Pathophysiologie der GAS ist nicht abschließend geklärt und erkrankungsassoziierte Veränderungen des HPA-Systems werden in der bisherigen Literatur kontrovers diskutiert. Wenige Studien betrachteten bislang, ob es einen Zusammenhang zwischen der klinischen Schwere der Angst und der Höhe der Kortisolsekretion bei GAS-Patient*innen gibt. Weitere Daten bezüglich der Psychoneuroendokrinologie könnten sowohl zu einem besseren Verständnis der GAS beitragen als auch perspektivisch die Entwicklung störungsspezifischer Diagnostik- und Therapieansätze begünstigen.

Aus diesem Grund wurde die Fragestellung in dieser Arbeit aufgegriffen.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Bei 9 Männern und 24 Frauen im Alter von 20 bis 61 Jahren mit GAS wurde zu Beginn einer RCT (Untersuchungszeitpunkt „Baseline“) die Ausprägung der störungs(un)spezifischen Angstsymptomatik mittels Ham-A und PSWQ erhoben und Kortisolkonzentrationen mittels Speicheltagesprofilen bestimmt. Es wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Angst und der Kortisolkonzentration im Speichel besteht. Diesbezüglich ergab sich in der untersuchten Gruppe von GAS-Patient*innen jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Unsere Ergebnisse reihen sich damit in eine bisher heterogene Datenlage ein, die mit unterschiedlichen Methoden verschiedene Aspekte des HPA-Systems bei GAS betrachten.

Limitiert wird die Generalisierbarkeit der Befunde der vorliegenden Untersuchung dadurch, dass lediglich eine kleine Patient*innengruppe mit begrenzter Altersspanne repräsentiert wurde. Insbesondere ältere Patient*innen, bei denen in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Angststärke und Kortisolsekretion beschrieben wurde, wurde in dieser Untersuchung nicht mit abgebildet.

Zukünftige Arbeiten, die dieses Thema behandeln, sollten möglichst eine größere Fallzahl untersuchen und möglichst alle Altersgruppen berücksichtigen. Ein Studiendesign mit einer Kontrollgruppe wäre wünschenswert.

Es wurde deutlich, dass die Kortisolausschüttung durch zahlreiche Faktoren komplex beeinflusst wird. Um dies suffizient einschätzen zu können, ist eine gründliche Anamnese (u.a. mit Fokus Komorbiditäten, Substanzgebrauch, Lebensstil ect.) erforderlich. Bedeutsam ist es insbesondere das Vorliegen eines depressiven Syndroms auszuschließen. Zur besseren Interpretation der endokrinen Parameter des Untersuchungstages wäre es darüber hinaus zielführend, die Patient*innen zu bitten, ein genaues Tagesprotokoll zu führen.

In der Gesamtschau bedarf es weiterer Untersuchungen, um die Rolle des HPA-Systems bei GAS zu erforschen.

6. Literaturverzeichnis

Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 25–41. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>

Akhondzadeh, S., Naghavi, H. R., Vazirian, M., Shayeganpour, A., Rashidi, H., & Khani, M. (2001). Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 26(5), 363–367. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x>

Altemus, M., Sarvaiya, N., & Neill Epperson, C. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 320–330. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>

Altunoz, U., Kokurcan, A., Kirici, S., Bastug, G., & Ozel-Kizil, E. T. (2018). Clinical characteristics of generalized anxiety disorder: older vs. young adults. *Nordic journal of psychiatry*, 72(2), 97–102. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1390607>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Angst, J., Gamma, A., Baldwin, D. S., Ajdacic-Gross, V., & Rössler, W. (2009). The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 259(1), 37–45. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0832-9>

Axelsson, E., Andersson, E., Ljótsson, B., Björkander, D., Hedman-Lagerlöf, M., & Hedman-Lagerlöf, E. (2020). Effect of Internet vs Face-to-Face Cognitive Behavior Therapy for Health Anxiety: A Randomized Noninferiority Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 77(9), 915–924. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0940>

Balamotis, M. A., Tamberg, N., Woo, Y. J., Li, J., Davy, B., Kohwi-Shigematsu, T., & Kohwi, Y. (2012). Satb1 ablation alters temporal expression of immediate early genes and reduces dendritic

spine density during postnatal brain development. *Molecular and cellular biology*, 32(2), 333–347.
<https://doi.org/10.1128/MCB.05917-11>

Baldwin, D. S., Allgulander, C., Bandelow, B., Ferre, F., & Pallanti, S. (2012). An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(7), 510–516.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2011.624548>

Bandelow, B.; Aden, I.; Alpers, G. W.; Benecke, A.; Benecke, C.; Beutel, M. E.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckhardt-Henn, A.; Geiser, F.; Gerlach, A. L.; Harfst, T. Hau, S.; Hoffmann, S.; Hoyer, J.; Hunger-Schoppe, C.; Kellner, M.; Köllner, V.; Kopp, I., B., Langs, G.; Liebeck, H.; Matzat, J.; Ohly, M.; Rüddel, H.P.; Rudolf, S.; Scheufele, E.; Simon, R.; Staats, H.; Ströhle, A.; Waldherr, B.; Wedekind, D.; Werner, A.M.; Wiltink, J.; Wolters, J.P.; Beutel M.E. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2 (2021). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-028.html>

Bandelow, B., Boerner, R., Kasper, S., Linden, M., Wittchen, H. U., & Möller, H. J. (2013). The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(17), 300.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0300>

Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327–335.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>

Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 183-192.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>

Bandelow, B., Werner, A. M., Kopp, I., Rudolf, S., Wiltink, J., & Beutel, M. E. (2021). The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1–12. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1007/s00406-021-01324-1>

Baumann, C., Klauke, B., Weber, H., Domschke, K., Zwanzger, P., Pauli, P., Deckert, J., & Reif, A. (2013). The interaction of early life experiences with COMT val158met affects anxiety sensitivity. *Genes, brain, and behavior*, 12(8), 821–829. <https://doi.org/10.1111/gbb.12090>

Beck, A. T., & Steer, R. A. (1988). Beck anxiety inventory (BAI). Überblick über Reliabilitäts- und Validitätsbefunde von klinischen und außerklinischen Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren, 7. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1972

Becker, E. S., Goodwin, R., Hölting, C., Hoyer, J., & Margraf, J. (2003). Content of worry in the community: what do people with generalized anxiety disorder or other disorders worry about?. *The Journal of nervous and mental disease*, 191(10), 688–691. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.00000>

Beesdo, K., Hoyer, J., Jacobi, F., Low, N. C., Höfler, M., & Wittchen, H. U. (2009). Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: evidence for diagnostic specificity. *Journal of anxiety disorders*, 23(5), 684–693. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.02.007>

Behar, Evelyn, DiMarco, Ilyse Dobrow, Hekler, Eric B, Mohlman, Jan, & Staples, Alison M. (2009). Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): Conceptual review and treatment implications. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(8), 1011-1023.

Borkovec, T. D. (1994). The nature, functions, and origins of worry. In G. C. L. Davey & F. Tallis (Eds.), *Wiley series in clinical psychology. Worrying: Perspectives on theory, assessment and treatment* (p. 5–33). John Wiley & Sons.

Bozovic, D., Racic, M., & Ivkovic, N. (2013). Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 67(5), 374–377. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.374-377>

Brown, T. A., Antony, M. M., & Barlow, D. H. (1992). Psychometric properties of the Penn State Worry Questionnaire in a clinical anxiety disorders sample. *Behaviour research and therapy*, 30(1), 33–37. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(92\)90093-v](https://doi.org/10.1016/0005-7967(92)90093-v)

Bruss, G. S., Gruenberg, A. M., Goldstein, R. D., & Barber, J. P. (1994). Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry research*, 53(2), 191–202. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90110-4)

Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R., & Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 733-739.

Bystritsky, A., Kerwin, L., & Feusner, J. D. (2008). A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 14(2), 175–180. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.7117>

Carter, R. M., Wittchen, H. U., Pfister, H., & Kessler, R. C. (2001). One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *Depression and anxiety*, 13(2), 78–88. <https://doi.org/10.1002/da.1020>

Cartwright-Hatton, S., & Wells, A. (1997). Beliefs about worry and intrusions: The Meta-Cognitions Questionnaire and its correlates. *Journal of anxiety disorders*, 11(3), 279-296.

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. *Frontiers in psychiatry*, 5, 80. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00080>

Chaudieu I, Beluche I, Norton J, Boulenger JP, Ritchie K, Ancelin ML. Abnormal reactions to environmental stress in elderly persons with anxiety disorders: evidence from a population study of diurnal cortisol changes. *J Affect Disord*. 2008 Mar;106(3):307-13. doi: 10.1016/j.jad.2007.07.025. Epub 2007 Aug 28. PMID: 17727959.

Chida, Y., & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychology*, 80(3), 265–278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.004>

Covin, R., Ouimet, A. J., Seeds, P. M., & Dozois, D. J. (2008). A meta-analysis of CBT for pathological worry among clients with GAD. *Journal of anxiety disorders*, 22(1), 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.01.002>

Csupak, B., Sommer, J. L., Jacobsohn, E., & El-Gabalawy, R. (2018). A population-based examination of the co-occurrence and functional correlates of chronic pain and generalized anxiety disorder. *Journal of anxiety disorders*, 56, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.04.005>

Dugas, M. J., & Koerner, N. (2005). Cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: current status and future directions. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 19, 61–68. <https://doi.org/10.1891/jcop.19.1.61.66326>

Durham, R. C., Murphy, T., Allan, T., Richard, K., Treliving, L. R., & Fenton, G. W. (1994). Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 165(3), 315–323. <https://doi.org/10.1192/bjp.165.3.315>

Elnazer, H. Y., & Baldwin, D. S. (2014). Investigation of cortisol levels in patients with anxiety disorders: a structured review. *Current topics in behavioral neurosciences*, 18, 191–216. https://doi.org/10.1007/7854_2014_299

Engel, G. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>

Engeland, W. C., & Arnhold, M. M. (2005). Neural circuitry in the regulation of adrenal corticosterone rhythmicity. *Endocrine*, 28(3), 325–332. <https://doi.org/10.1385/ENDO:28:3:325>

Fiksdal, A., Hanlin, L., Kuras, Y., Gianferante, D., Chen, X., Thoma, M. V., & Rohleder, N. (2019). Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.035>

Fonzo, G. A., & Etkin, A. (2017). Affective neuroimaging in generalized anxiety disorder: an integrated review. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 169–179. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/gfonzo>

Friborg, O., Martinussen, M., Kaiser, S., Overgård, 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(2), 143–155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.004>

Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 72(1), 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014>

Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>

Fuladi, S., Emami, S. A., Mohammadpour, A. H., Karimani, A., Manteghi, A. A., & Sahebkar, A. (2020). Assessment of *Withania somnifera* root extract efficacy in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Current clinical pharmacology*, 10.2174/1574884715666200413120413. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/1574884715666200413120413>

Gallagher, M. W., Bentley, K. H., & Barlow, D. H. (2014). Perceived control and vulnerability to anxiety disorders: A meta-analytic review. *Cognitive Therapy and Research*, 38(6), 571–584. <https://doi.org/10.1007/s10608-014-9624-x>

Gerra, G., Zaimovic, A., Zambelli, U., Timpano, M., Reali, N., Bernasconi, S., & Brambilla, F. (2000). Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology*, 42(2), 82–92. <https://doi.org/10.1159/000026677>

Ghahari, S., Mohammadi-Hasel, K., Malakouti, S. K., & Roshanpajouh, M. (2020). Mindfulness-based Cognitive Therapy for Generalised Anxiety Disorder: a Systematic Review and Meta-analysis. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi: Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 30(2), 52–56. <https://doi.org/10.12809/eaap1885>

Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic medicine*, 67 Suppl 1, S26–S28. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2>

Gottschalk, M. G., & Domschke, K. (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 159–168. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/kdomschke>

Greaves-Lord, K., Ferdinand, R. F., Oldehinkel, A. J., Sondejker, F. E., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2007). Higher cortisol awakening response in young adolescents with persistent anxiety problems. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 116(2), 137–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01001.x>

Groen, R. N., van Gils, A., Emerencia, A. C., Bos, E. H., & Rosmalen, J. (2021). Exploring temporal relationships among worrying, anxiety, and somatic symptoms. *Journal of psychosomatic research*, 146, 110293. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110293>

Guilliams, T. G., & Edwards, L. (2010). Chronic stress and the HPA axis. *The standard*, 9(2), 1-12.

Hamilton, M. (1959). Hamilton anxiety scale. *Group*, 1, 4.

HAMILTON M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*, 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>

HAMILTON M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

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(2), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.06.006>

Haug, T. T., Mykletun, A., & Dahl, A. A. (2004). The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study. *Psychosomatic medicine*, 66(6), 845-851. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000145823.85658.0c>

Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>

Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American journal of psychiatry*, 158(10), 1568–1578.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>

Hieu, T. H., Dibas, M., Surya Dila, K. A., Sherif, N. A., Hashmi, M. U., Mahmoud, M., Trang, N., Abdullah, L., Nghia, T., Y, M. N., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2019). Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phytotherapy research: PTR*, 33(6), 1604–1615. <https://doi.org/10.1002/ptr.6349>

Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Lee, Y. B., & Zimmerli, W. D. (1991). Cortisol levels in generalized anxiety disorder. *Psychiatry research*, 38(3), 313–315. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90021-g](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90021-g)

Hopko, D. R., Stanley, M. A., Reas, D. L., Wetherell, J. L., Beck, J. G., Novy, D. M., & Averill, P. M. (2003). Assessing worry in older adults: confirmatory factor analysis of the Penn State Worry Questionnaire and psychometric properties of an abbreviated model. *Psychological assessment*, 15(2), 173–183. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.15.2.173>

Hoyer, J., Becker, E. S., & Roth, W. T. (2001). Characteristics of worry in GAD patients, social phobics, and controls. *Depression and anxiety*, 13(2), 89–96. <https://doi.org/10.1002/da.1021>

Jürgen Hoyer, Jürgen Margraf: *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren*. Springer-Verlag, 2013, ISBN 978-3-642-18976-0, S. 140

Hunot, V., Churchill, R., Silva de Lima, M., & Teixeira, V. (2007). Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(1), CD001848.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001848.pub4>

Jacobi, F., Höfler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., & Wittchen, H. U. (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). *International journal of methods in psychiatric research*, 23(3), 304–319. <https://doi.org/10.1002/mpr.1439>

Kallen, V. L., Tulen, J. H., Utens, E. M., Treffers, P. D., De Jong, F. H., & Ferdinand, R. F. (2008). Associations between HPA axis functioning and level of anxiety in children and adolescents with an anxiety disorder. *Depression and anxiety*, 25(2), 131–141. <https://doi.org/10.1002/da.20287>

Kanwar, A., Malik, S., Prokop, L. J., Sim, L. A., Feldstein, D., Wang, Z., & Murad, M. H. (2013). The association between anxiety disorders and suicidal behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, 30(10), 917–929. <https://doi.org/10.1002/da.22074>

Kelly, K. M., & Mezuk, B. (2017). Predictors of remission from generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 208, 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.042>

Kessler, R. C., Keller, M. B., & Wittchen, H. U. (2001). The epidemiology of generalized anxiety disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 24(1), 19–39. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70204-5](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70204-5)

Kim, G. W., Yoon, W., & Jeong, G. W. (2018). Whole-brain volume alteration and its correlation with anxiety severity in patients with obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder. *Clinical imaging*, 50, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.03.008>

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(1-2), 76–81. <https://doi.org/10.1159/000119004>

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.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.024>

Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(5), 1291–1301.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>

Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 983–992.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.08.009>

Kunugi, H., Ida, I., Owashi, T., Kimura, M., Inoue, Y., Nakagawa, S., ... & Mikuni, M. (2006). Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 212–220.

Ladwig, K. H., Marten-Mittag, B., Erazo, N., & Gundel, H. (2001). Identifying somatization disorder in a population-based health examination survey: psychosocial burden and gender differences. *Psychosomatics*, 42(6), 511–518. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.42.6.511>

Lang, A. J., & McNiel, D. E. (2006). Use of the anxiety control questionnaire in psychiatric inpatients. *Depression and anxiety*, 23(2), 107–112. <https://doi.org/10.1002/da.20133>

Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB reports*, 48(4), 209–216.
<https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>

Lenze, E. J., Mantella, R. C., Shi, P., Goate, A. M., Nowotny, P., Butters, M. A., Andreescu, C., Thompson, P. A., & Rollman, B. L. (2011). Elevated cortisol in older adults with generalized anxiety disorder is reduced by treatment: a placebo-controlled evaluation of escitalopram. *The*

American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 19(5), 482–490. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181ec806c>

Levey, D. F., Gelernter, J., Polimanti, R., Zhou, H., Cheng, Z., Aslan, M., Quaden, R., Concato, J., Radhakrishnan, K., Bryois, J., Sullivan, P. F., Million Veteran Program, & Stein, M. B. (2020). Reproducible Genetic Risk Loci for Anxiety: Results From ~200,000 Participants in the Million Veteran Program. *The American journal of psychiatry*, 177(3), 223–232. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>

Lieb, R., Becker, E., & Altamura, C. (2005). The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 15(4), 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.010>

Loosen, P. T., Chambliss, B., DeBold, C. R., Shelton, R., & Orth, D. N. (1992). Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry*, 25(4), 192–198. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014405>

Maier, W., Buller, R., Philipp, M., & Heuser, I. (1988). The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 14(1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90072-9](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90072-9)

Mantella, R. C., Butters, M. A., Amico, J. A., Mazumdar, S., Rollman, B. L., Begley, A. E., Reynolds, C. F., & Lenze, E. J. (2008). Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 773–781. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.002>

Matza, L. S., Morlock, R., Sexton, C., Malley, K., & Feltner, D. (2010). Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *International journal of methods in psychiatric research*, 19(4), 223–232. <https://doi.org/10.1002/mpr.323>

McEwen B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(4), 367–381. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen>

McEwen B. S. (2019). What Is the Confusion With Cortisol?. *Chronic stress* (Thousand Oaks, Calif.), 3, 2470547019833647. <https://doi.org/10.1177/2470547019833647>

Mennin, D. S., Heimberg, R. G., Turk, C. L., & Fresco, D. M. (2005). Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*, 43(10), 1281–1310. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.08.008>

Meyer, T. J., Miller, M. L., Metzger, R. L., & Borkovec, T. D. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour research and therapy*, 28(6), 487–495. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(90\)90135-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(90)90135-6)

Meyer, T. J., Miller, M. L., Metzger, R. L., & Borkovec, T. D. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour research and therapy*, 28(6), 487–495. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(90\)90135-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(90)90135-6)

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. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>

Miller, R., & Kirschbaum, C. (2019). Cultures under stress: A cross-national meta-analysis of cortisol responses to the Trier Social Stress Test and their association with anxiety-related value orientations and internalizing mental disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 105, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.236>

Miller, R., Stalder, T., Jarczok, M., Almeida, D. M., Badrick, E., Bartels, M., Boomsma, D. I., Coe, C. L., Dekker, M. C., 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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.201>

Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021). HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain sciences*, 11(10), 1298. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101298>

Moon, C. M., & Jeong, G. W. (2015). Alterations in white matter volume and its correlation with clinical characteristics in patients with generalized anxiety disorder. *Neuroradiology*, 57(11), 1127–1134. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1572-y>

Moon, C. M., & Jeong, G. W. (2017). Abnormalities in gray and white matter volumes associated with explicit memory dysfunction in patients with generalized anxiety disorder. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden: 1987), 58(3), 353–361. <https://doi.org/10.1177/0284185116649796>

Nilsson, J., Sigström, R., Östling, S., Waern, M., & Skoog, I. (2019). Changes in the expression of worries, anxiety, and generalized anxiety disorder with increasing age: A population study of 70 to 85-year-olds. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(2), 249–257. <https://doi.org/10.1002/gps.5012>

Nordahl, H. M., Borkovec, T. D., Hagen, R., Kennair, L., Hjemdal, O., Solem, S., Hansen, B., Haseith, S., & Wells, A. (2018). Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. *BJPsych open*, 4(5), 393–400. <https://doi.org/10.1192/bjo.2018.54>

Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 132(5), 1033–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>

Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M., & Ski, C. F. (2017). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 95, 156–178. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.004>

Passek, K., Zulauf, N., Wanke, E., & Oremek, G. M. (2019). Der Biomarker Cortisol. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 1-4. <https://doi.org/10.1007/s40664-019-00376-4>

Pearlmutter, P., DeRose, G., Samson, C., Linehan, N., Cen, Y., Begdache, L., Won, D., & Koh, A. (2020). Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. *Scientific reports*, 10(1), 19050. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75871-3>

Plag, Jens, & Hoyer, Jürgen. (2019). Die generalisierte Angststörung – ein Update. *PSYCH Up2date*, 13(3), 243-260. <https://doi.org/10.1055/a-0646-9925>

Plag, J., Schmidt-Hellinger, P., Klippstein, T., Mumm, J., Wolfarth, B., Petzold, M. B., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Plag, J., Schumacher, 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.

Plummer, F., Manea, L., Trepel, D., & McMillan, D. (2016). Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *General hospital psychiatry*, 39, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.11.005>

Pomara, N., Willoughby, L. M., Sidtis, J. J., Cooper, T. B., & Greenblatt, D. J. (2005). Cortisol response to diazepam: its relationship to age, dose, duration of treatment, and presence of generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 178(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1974-8>

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(7), 916–931. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00108-7)

Rajcani, J., Solarikova, P., Buzgoova, K., Brezina, I., & Jezova, D. (2019). Patients with atopy exhibit reduced cortisol awakening response but not cortisol concentrations during the rest of the day. *Immunologic research*, 67(2-3), 176–181. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09076-w>

Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of psychiatric research*, 22(1), 21-28. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(88\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(88)90024-6)

Rapee, R. M., Craske, M. G., Brown, T. A., & Barlow, D. H. (1996). Measurement of perceived control over anxiety-related events. *Behavior Therapy*, 27(2), 279-293. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(96\)80018-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(96)80018-9)

Rief, W., & Auer, C. (2000). Cortisol and somatization. *Biological psychology*, 53(1), 13–23. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00042-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00042-9)

Rief, Winfried, & Hiller, Wolfgang. (2003). A New Approach to the Assessment of the Treatment Effects of Somatoform Disorders. *Psychosomatics* (Washington, D.C.), 44(6), 492-498. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.44.6.492>

Roemer, Lizabeth, & Orsillo, Susan M. (2006). Expanding Our Conceptualization of and Treatment for Generalized Anxiety Disorder: Integrating Mindfulness/Acceptance-Based Approaches With Existing Cognitive-Behavioral Models. *Clinical Psychology (New York, N.Y.)*, 9(1), 54-68. <https://doi.org/10.1093/clipsy.9.1.54>

Ruscio A. M. (2002). Delimiting the boundaries of generalized anxiety disorder: differentiating high worriers with and without GAD. *Journal of anxiety disorders*, 16(4), 377–400. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(02\)00130-5](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(02)00130-5)

Schiefelbein, V. L., & Susman, E. J. (2006). Cortisol levels and longitudinal cortisol change as predictors of anxiety in adolescents. *The Journal of Early Adolescence*, 26(4), 397-413.

Quirin, M., Pruessner, J. C., & Kuhl, J. (2008). HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.01.013>

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 the interactions with cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 729–743. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.003>

Schweizer, E. E., Swenson, C. M., Winokur, A., Rickels, K., & Maislin, G. (1986). The dexamethasone suppression test in generalised anxiety disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 149, 320–322. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.3.320>

Shear, K., Belnap, B. H., Mazumdar, S., Houck, P., & Rollman, B. L. (2006). Generalized anxiety disorder severity scale (GADSS): a preliminary validation study. *Depression and anxiety*, 23(2), 77–82. <https://doi.org/10.1002/da.20149>

Sheehan, D. V., 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. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 20, 22–57.

Slee, A., Nazareth, I., Bondaronek, P., Liu, Y., Cheng, Z., & Freemantle, N. (2019). Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 393(10173), 768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)

Smith, K., & Leiras, C. (2018). The effectiveness and safety of Kava Kava for treating anxiety symptoms: A systematic review and analysis of randomized clinical trials. *Complementary therapies in clinical practice*, 33, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.09.003>

Stedte, S., Stalder, T., Dettenborn, L., Klumbies, E., Foley, P., Beesdo-Baum, K., & Kirschbaum, C. (2011). Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry research*, 186(2-3), 310–314. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.002>

Stöber, J. (1995). Besorgnis: Ein Vergleich dreier Inventare zur Erfassung allgemeiner Sorgen. *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie*.

Stöber, J. (1998). Reliability and validity of two widely-used worry questionnaires: Self-report and self-peer convergence. *Personality and Individual differences*, 24(6), 887-890.

Stoeber, J., & Bittencourt, J. (1998). Weekly assessment of worry: an adaptation of the Penn State Worry Questionnaire for monitoring changes during treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 36(6), 645-656.

Strahler, J., Skoluda, N., Kappert, M. B., & Nater, U. M. (2017). Simultaneous measurement of salivary cortisol and alpha-amylase: Application and recommendations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 83, 657–677. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.015>

Tafet, G. E., Feder, D. J., Abulafia, D. P., & Roffman, S. S. (2005). Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 5(1), 37–40. <https://doi.org/10.3758/cabn.5.1.37>

Tallis, F., Eysenck, M., & Mathews, A. (1992). A questionnaire for the measurement of nonpathological worry. *Personality and individual differences*, 13(2), 161-168. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(92\)90038-Q](https://doi.org/10.1016/0191-8869(92)90038-Q)

Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2020). Physiology, Cortisol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, 61(3), 201–216. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00338-4)

Tiller, J. W., Biddle, N., Maguire, K. P., & Davies, B. M. (1988). The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biological psychiatry*, 23(3), 261–270. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90037-6)

Trajković, G., Starčević, V., Latas, M., Leštarević, M., Ille, T., Bukumirić, Z., & Marinković, J. (2011). Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry research*, 189(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.007>

Tully, P. J., & Cosh, S. M. (2013). Generalized anxiety disorder prevalence and comorbidity with depression in coronary heart disease: a meta-analysis. *Journal of health psychology*, 18(12), 1601–1616. <https://doi.org/10.1177/1359105312467390>

van der Heiden, C., Muris, P., & van der Molen, H. T. (2012). Randomized controlled trial on the effectiveness of metacognitive therapy and intolerance-of-uncertainty therapy for generalized anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*, 50(2), 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.12.005>

van Rijsoort, S., Emmelkamp, P., & Vervaeke, G. (1999). The Penn state worry questionnaire and the worry domains questionnaire: Structure, reliability and validity. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*, 6(4), 297-307.

van Veen, J. F., van Vliet, I. M., Derijk, R. H., van Pelt, J., Mertens, B., & Zitman, F. G. (2008). Elevated alpha-amylase but not cortisol in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1313–1321. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.07.004>

Vidal, C, Külpmann, W.-R, Vidal, C, Külpmann, W.-R, Müller-Plathe, O, Hubl, W, (2019). Kortisol. In *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (Springer Reference Medizin, pp. 1392-1393). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., DeRijk, R. H., van Dyck, R., Smit, J. H., Zitman, F. G., & Penninx, B. W. (2013). Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1494–1502. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.017>

Vreeburg, S. A., Zitman, F. G., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., Hoogendijk, W. J., Smit, J. H., & Penninx, B. W. (2010). Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosomatic medicine*, 72(4), 340–347. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d2f0c8>

Wang, C., Liu, Y., & Cao, J. M. (2014). G protein-coupled receptors: extranuclear mediators for the non-genomic actions of steroids. *International journal of molecular sciences*, 15(9), 15412–

Wells, A. (1995). Meta-cognition and worry: a cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 23, 301–320. <http://dx.doi.org/10.1017/S1352465800015897>

Wittchen H. U. (2002). Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depression and anxiety*, 16(4), 162–171. <https://doi.org/10.1002/da.10065>

Wittchen, H. U., Hoyer, J., & Friis, R. (2001). Generalized anxiety disorder—a risk factor for depression?. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 10(1), 52-57. <https://doi.org/10.1002/mpr.100>

Wittchen, H. U., Kessler, R. C., Beesdo, K., Krause, P., Höfler, M., & Hoyer, J. (2002). Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *The Journal of clinical psychiatry*, 63 Suppl 8, 24–34.

World Health Organization(WHO). (1993a). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization.

World Health Organization. (1993b). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research (Vol. 2). World Health Organization.

Yap, W. S., Dolzhenko, A. V., Jalal, Z., Hadi, M. A., & Khan, T. M. (2019). Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 18042. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54529-9>

Yonkers, K. A., Dyck, I. R., Warshaw, M., & Keller, M. B. (2000). Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 176, 544–549. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.6.544>

Young, E. A., Abelson, J. L., & Cameron, O. G. (2004). Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a social stressor in major

depression. *Biological psychiatry*, 56(2), 113–120.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.017>

Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of affective disorders*, 150(2), 384–388. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028>

Zimmerman, M., Thompson, J. S., Diehl, J. M., Balling, C., & Kiefer, R. (2020). Is the DSM-5 Anxious Distress Specifier Interview a valid measure of anxiety in patients with generalized anxiety disorder: A comparison to the Hamilton Anxiety Scale. *Psychiatry research*, 286, 112859. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112859>

Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., & Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Monique Strittmatter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation der klinischen Symptomschwere und Kortisol-Erhöhung bei Patient*innen mit Generalisierter Angststörung/ Association between clinical symptom severity and cortisol increase in patients with 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 (siehe Anteilserklärung). 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 verpflichte.

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

Unterschrift

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei den teilnehmenden Patient*innen für ihr Vertrauen, ihre Offenheit und Teilnahme bedanken.

Bei PD Dr. med. Jens Plag möchte ich mich für seine unermüdliche Begeisterung und treue Begleitung bedanken. Ich bin ihm dankbar für seinen wichtigen Einsatz im Bereich der Angststörungen und für die Möglichkeit an diesem Projekt mitzuwirken.

Ein freundschaftlicher Dank gilt Tonja Leonie Kühnel und Joulina Petzka für die gegenseitige Unterstützung.

Bei Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Moritz Petzold und M.Sc. Mareen Pigorsch möchte ich mich für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Zu guter Letzt und ganz besonders danke ich meinem Partner, Vincent Buckwitz, der mich immer wieder ermutigt alles für erreichbar zu halten.

10. Bescheinigung Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Strittmatter, Monique
Emailadresse: monique.strittmatter@charite.de
Matrikelnummer: 216670
PromotionsbetreuerIn: Prof. Ströhle, Dr. Plag
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie CCM

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Monique Strittmatter innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 22.3.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Hinweis auf explorativen Charakter der Analyse von sekundären Endpunkten

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 8. April 2021

Name der Beraterin: Mareen Pigorsch

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

