

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen

Blutgerinnungsaktivierung durch psychisch induzierten

Stress bei Patienten mit vermehrten Ängsten

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Claudia Sprickmann-Kerkerinck

aus Osnabrück

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Günter Jantschek
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Boris Perras

Tag der mündlichen Prüfung: 19.08.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.08.2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	STRESS	7
1.2	ANGST UND ANGSTSTÖRUNG	8
1.2.1	<i>Klassifikation Angststörung</i>	10
1.3	ALLGEMEINE GRUNDLAGEN DES GERINNUNGSSYSTEMS	14
1.4	UNTERSUCHUNGSPARAMETER	19
1.4.1	<i>Aktivierungsmarker der Gerinnung</i>	19
1.4.2	<i>Fibrin-Degradationsprodukte (D-Dimere)</i>	20
1.4.3	<i>Plättchen – Release - Faktoren</i>	21
1.4.4	<i>Inhibitor der Gerinnung</i>	22
1.5	FRAGESTELLUNG	23
2	PATIENTEN UND METHODE	24
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	24
2.2	METHODIK	25
2.2.1	<i>Datenerhebung</i>	25
2.2.2	<i>Fragebogenverfahren</i>	25
2.3	VERSUCHSABLAUF	30
2.4	PRINZIP DER BLUTENTNAHME	33
2.5	LABORTEIL	35
2.5.1	<i>Verarbeitung der Blutproben</i>	35
2.5.2	<i>ElisA – Enzym-linked-immunosorbent-Assay Test</i>	36
2.6	STATISTISCHE AUSWERTVERFAHREN	38
3	ERGEBNISSE	39
3.1	SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN	39
3.2	AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN	39
3.2.1	<i>Body Sensation Questionnaire (BSQ)</i>	39
3.2.2	<i>Agoraphobic Cognitions Questionair (ACQ)</i>	40
3.2.3	<i>Mobilitäts-Inventar (MI)</i>	40
3.3	STATE – TRAIT – ANGSTINVENTAR (STAI) – FRAGEBOGEN ZUR SELBSTBESCHREIBUNG	41
3.3.1	<i>Angst situativ (State- Angst)</i>	41
3.3.2	<i>Angst allgemein (Trait-Angst)</i>	41
3.4	BEFINDLICHKEITSSKALIERUNG ANHAND VON KATEGORIEN UND EIGENSCHAFTSWÖRTERN (BSKE - 16E)	41
3.5	AUSWERTUNGEN DER VERSUCHSPROTOKOLLE	42
3.5.1	<i>MAD</i>	42
3.5.2	<i>Puls</i>	44
3.6	PLASMATISCHE GERINNUNG	45
3.6.1	<i>Fibrinolyse</i>	45

3.6.2	<i>Aktivierungsmarker der Gerinnung</i>	46
3.6.3	<i>Plättchen-Release-Faktoren</i>	48
4	DISKUSSION	51
4.1	UNTERSUCHUNGSMETHODE UND PATIENTENKOLLEKTIV.....	51
4.2	FRAGEBÖGEN.....	52
4.2.1	<i>Body-Sensation-Questionnaire (BSQ)</i>	52
4.2.2	<i>Agoraphobic-Cognitions-Questionnaire (ACQ)</i>	53
4.2.3	<i>Mobility Inventory (MI)</i>	55
4.3	LABORPARAMETER.....	58
4.3.1	<i>Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)</i>	58
4.3.2	<i>Prothrombinfragmente 1+2 (F 1+2)</i>	60
4.3.3	<i>Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT)</i>	61
4.3.4	<i>D-Dimer</i>	62
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	68
7	ANHANG	78
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	78
7.2	VERZEICHNIS DER ÁBBILDUNGEN.....	80
7.3	AUFKLÄRUNGSBOGEN.....	81
7.4	EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG.....	82
7.5	FRAGEBÖGEN.....	83
7.5.1	<i>BSQ</i>	83
7.5.2	<i>ACQ</i>	84
7.5.3	<i>MI</i>	85
7.5.4	<i>BSKE - 16E</i>	86
7.5.5	<i>Fragebogen zur Selbstbeschreibung STAI-G-X1</i>	88
7.5.6	<i>Fragebogen zur Selbstbeschreibung-STAI-G-X2</i>	89
7.6	SOZIODEMOGRAPHISCHES DATENBLATT.....	91
7.7	INSTRUKTIONSBÖGEN.....	94
7.7.1	<i>Instruktionsbogen 1</i>	94
7.7.2	<i>Instuktionsbogen 2</i>	94
7.7.3	<i>Instruktionsbogen 3</i>	95
7.7.4	<i>Protokollbogen</i>	96
7.8	KLASSIFIZIERUNG DER ELISA – TESTS.....	97
8	DANKSAGUNG	98
9	ERKLÄRUNG	99
10	LEBENS LAUF	100

1 Einleitung

Stress und Ängste sind stete Begleiter in unserem Alltag. Jeder empfindet diese Emotionen anders und kann auch anders mit ihnen umgehen. Oftmals spielen dauerhafter Stress und Ängste, die in Verbindung mit ungesundem Lebenswandel (Hyperlipidämie und Übergewicht) oder anderen körperlichen Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus) auftreten, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen (Ursin und Eriksen, 2007; Ranjit et al., 2007; Mustonen et al., 1998; Strike und Streptoe, 2004; Lawes et al., 2008). Des Weiteren nehmen psychische Störungen Einfluss auf die Genese und den Verlauf chronischer Krankheiten (Chapman und Perry, 2008; Chapman et al., 2005).

Stress ist ein Zustand des Organismus, der durch spezifische Symptome, zum Beispiel erhöhte Sympathikusaktivierung mit Blutdruck- und Pulsanstieg, gekennzeichnet ist und durch verschiedene unspezifische Reize ausgelöst werden kann. Psychischer Stress entsteht bei einer Diskrepanz zwischen der jeweiligen Anforderung und der persönlichen Bewältigungsstrategie.

Aber was passiert in einer Stresssituation neben dem psychischen Stress physisch im Körper eines Menschen außer Pulsanstieg und Catecholaminausschüttung?

Die Studie beschäftigt sich mit den Zusammenhängen von Stresserleben und der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems von Patienten mit einer Angststörung vor, während und nach einer Stresssituation. Die Stressinduktion erfolgt durch einen Public-Speech-Test, der sich - angelehnt an den Trier-Social-Stress-Test (Kirschbaum et al., 1993) - gut in einer klinischen Untersuchungssituation reproduzierbar durchführen lässt (Williams et al., 2004; Jern et al., 1989).

Diese Arbeit ist Teil einer klinischen Studie, zu der die weiteren Teilstudien von Meß, Gräntzdörffer (in Vorbereitung) und Ripke (Ripke A, 2006) zählen.

A. Ripke bearbeitet die Auswirkung von Stress auf der zellulären Ebene des Gerinnungssystems anhand einer Thrombozytenaktivierung. Beide Arbeiten

greifen auf dieselbe Untersuchungspopulation zurück, fokussieren allerdings zwei unterschiedliche Bereiche des Gerinnungssystems.

Die Ergebnisse von Meß und Gräntzdörffer liefern die Daten der Kontrollgruppe, die sich aus 21 gesunden Studenten/innen zusammensetzt.

Ein Kernpunkt dieser Arbeit befasst sich mit der Auswirkung von mentalem Stress auf die Ängstlichkeit bei Patienten mit einer Angst- oder Somatisierungsstörung. Um die allgemeine und situative Ängstlichkeit zu erfassen, wurden verschiedene Fragebögen eingesetzt. Anhand des State-Trait-Angstinventars von Laux et al. (1981) und der Fragebögen zu körperbezogenen Ängsten- Kognition und Vermeidung (AKV) von Ehlers und Margraf (1993) erfolgt die Erfassung der Angst als situative, gegenwärtige Emotion (State-Model) und als lang dauerndes Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Model). Zusätzlich können anhand der AKV - Bögen die Angst vor körperlichen Symptomen, Gedanken über soziale und gesundheitliche Probleme und die Ausprägung eines Vermeidungsverhaltens erfasst werden.

Der Versuchsablauf gliedert sich in drei große Phasen. Initial eine Ruhephase, an die sich die Phase des Public-Speech-Test anschließt, gefolgt von einer erneuten Ruhephase. Während des Ablaufes werden zu bestimmten Zeitpunkten die Kreislaufparameter mittlerer arterieller Druck (MAD), Blutdruck (RR) und Pulsfrequenz (Hfr) gemessen. Zusätzlich wurden soziodemographische Daten ermittelt. Mit Hilfe der Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE) von Janke et al. (1999) werden in jeder Versuchsphase die verschiedenen Emotionslagen der Patienten erfasst und im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt. Die anfängliche Befragung erfolgt unter Sicht des aktuellen Befindens, an das sich - nach der Stressphase - eine retrospektive Bearbeitung des Bogens aus Sicht der Redesituation anschließt. Am Ende erfolgt in der erneuten Ruhephase die Darstellung der aktuellen Gefühle.

Des Weiteren werden drei Blutentnahmen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt (NCCLS, 1998; Masoud et al., 2008). Die Blutproben werden zum einen für die Untersuchung der Thrombozytenaktivität von A.A. Ripke verwendet und zum anderen für die Konzentrationsbestimmung plasmatischer Gerinnungsfaktoren mittels Enzym-linked-immunsorbent-Assay (Elisa) verwendet.

Bei den plasmatischen Gerinnungsfaktoren handelt es sich um die Parameter Prothrombinfragmente 1+2 (F1+2), Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT), Fibrin-Degradationsprodukte (D-Dimer), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und die Plättchen-Release-Faktoren Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin (β -TG). Die beiden letztgenannten Parameter werden in der Studie von A.A. Ripke (2006) im Speziellen behandelt, da sie im engeren Sinne zu der Thrombozytenaktivierung zählen.

1.1 Stress

Der ungarisch-kanadische Mediziner Prof. Dr. Hans Selye hat den Ausdruck Stress in unseren Sprachgebrauch gebracht. Aus dem lateinische übersetzt bedeutet es „strictus“, „angezogen, stramm oder gespannt“. Die englische Bedeutung betont es anders im Sinne von „Druck, Anstrengung, Sorge und im übertragenen Sinne auch Erschöpfung“.

Jeder kennt Stress und geht anders damit um. Stress ist die natürliche Reaktion des Körpers auf Druck, Spannung und Veränderung. Der Mensch braucht für eine normale seelische und körperliche Entwicklung angemessene Belastungen. Dabei sollte immer ein Wechsel zwischen Spannung und Entspannung stattfinden. Heutzutage gestatten sich in dem Zeitalter der Hektik und der hohen Erwartungen im Berufs- und Privatleben viele nicht mehr den Wechsel von einer Anspannungsphase zu einer erforderlichen Entspannungsphase, sodass der Betroffene permanent überlastet ist. Dies kann sich dann negativ auf seine Gesundheit auswirken (Distress) und z. B zu Angstzuständen, Migräne, Leistungsstörung, Magen- und Darmbeschwerden führen (Vester, 2000). Es gibt vielfältige Stressauslöser, wie physikalische Stressoren (Temperatur, Lautstärke), physische (körperliche Arbeit), psychische (Prüfungen, Leistungsdruck, Beziehungskrisen), chemische (Schadstoffe, Alkohol, Drogen) und medizinische Stressoren (Krebs, Infektion).

Im Stressmodell von Lazarus geht man davon aus, dass nicht die Beschaffenheit der Reize oder Situation für die Stressreaktion von Bedeutung sind, sondern die individuelle kognitive Verarbeitung des Betroffenen. Es findet zuerst eine Primärbewertung statt, in der eine Abstufung als Herausforderung, bedrohlich oder

schädlich erfolgt. Daran schließt sich die Sekundärbewertung an, in der der Betroffene überprüft, ob die Situation mit seinen verfügbaren Recourcen bewältigt werden kann, damit eine Bewältigungsstrategie entwickelt werden kann. Nachdem der Betroffene auf die Situation reagiert hat, findet dann rückblickend ein Vergleich mit der aktuellen Situation und der ursprünglichen Situation statt (Lazarus 1991). Diese Bewertungen geschehen automatisch und sind abhängig vom Gesundheitszustand, der Erziehung und der genetischen Veranlagung (Ursin und Erkison, 2004).

Es gibt neben dem negativ behafteten Stress aber auch noch die Art von Stress, die einen positiv fordert und das Leben spannender gestalten (Eustress). Man bewertet Anforderungen als Herausforderung, der man sich gerne stellt und die man wahrscheinlich erfolgreich meistern wird.

1.2 Angst und Angststörung

Angst gehört zu den grundlegendsten Gefühlen und stellt eine biologisch sinnvolle Reaktion mit einem hohen Überlebenswert dar. Sie ist als wichtiges Signal für Bedrohungen im Laufe von vielen tausend Jahren Evolutionsgeschichte entstanden.

Die physiologischen Reaktionen wie zum Beispiel erhöhter Herzschlag und eine stärkere Muskeldurchblutung haben eine Alarmfunktion und dienen dazu, den Körper auf eine Handlung vorzubereiten - Kampf oder Flucht.

Der Begriff Angst wird durch drei Bereiche geformt. Die körperliche Komponente beschreibt die Auswirkung von Angst auf das autonome Nervensystem. Durch die vermehrte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin wird der Körper auf Kampf- oder Fluchtbereitschaft vorbereitet. Die Pupillen weiten sich, Kreislauf- und Atemleistung steigt, die Energiespeicher werden vermehrt freigesetzt und unnötige Stoffwechsellleistungen wie zum Beispiel Verdauung werden herunter gefahren.

Neben diesem durchaus messbaren Bereich der Angstausswirkung ist der Bereich der Gedankenkomponente von außen nicht fassbar.

Der dritte wichtige Aspekt der Angst ist die Verhaltenskomponente. Dies ist wieder von außen sichtbar und beschreibt unter anderem Verhaltensweisen, die Konzentration erfordern (lesen, vor anderen reden). Hierbei kann die Aufgabe

aufgrund der Angst nur unter größter Anstrengung durchstanden werden oder muss sogar kurzzeitig unterbrochen werden.

Ein weiterer Aspekt der Verhaltensstruktur ist die Vermeidung. Wodurch die physische und psychische Auswirkung der Angstsituation gemieden wird.

Hinzu kommt das „hilfesuchende Verhalten“. Hierbei wird die Angst durch bestimmte „Hilfsmittel“ (bereithalten der Telefonnummer des Hausarztes, mitgeführte Medikamente) ertragen (Bandelow, 2006; Flöttmann, 2005; Schmidbauer, 2005).

Angst

„Angst, eine Form von Gemütsbewegungen, die mit der Furcht die Gruppe der „depressiven“ (mit Unlustgefühlen einhergehenden) Erwartungsaffekte bildet, tritt bei Gesunden nur ein im Unschluss an die mehr oder weniger klare Vorstellung einer unmittelbaren Gefährdung von Leib oder Seele oder ans Herz gewachsener (wenn auch nur erhoffter) Besitztümer.“ (Brockhaus, 1898).

Dieser Textauszug beschreibt die Definition von Angst vor über einem Jahrhundert und verdeutlicht, welchen Wandel Diagnosen und Definitionen in den Jahren durchleben. Der Begriff „Angststörung“ existierte in der Ausgabe von 1898 noch nicht. Heutzutage beschreibt diese Diagnose nicht nur eine Gruppe von „Kranken“ oder Personen mit „depressiven Erwartungsängsten“, sondern stellt vielmehr einen Oberbegriff für eine Vielzahl psychischer Veränderungen dar, an denen ein großer Teil der Bevölkerung leidet (von Känel et al., 2004).

Schätzungen der WHO aus dem Jahr 2002 ergaben, dass 154 Millionen Menschen weltweit an Depression leiden und 326 Millionen 2005 an Migräne.

Interessant ist auch das Ergebnis aus einer Statistik der WHO, dass jeder vierte Besuch eines Patienten im Gesundheitssystem mit mindestens einer psychischen, neurologischen oder Verhaltensstörung vergesellschaftet ist, dieses jedoch weder diagnostiziert noch behandelt wird.

Zudem scheint es eine Disposition von psychischen Erkrankungen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zu geben, welche sich wiederum nachteilig auf die wirtschaftliche Produktivität auswirken (Patel und Sartorius, 2008).

Einige Publikationen beschreiben einen Anstieg der psychischen Erkrankungen und damit die Belastung des Gesundheitssystems in dem Maße, dass im Jahre

2020 die Diagnose der Depression nur noch von den Herz-Kreislauf-Erkrankungen übertroffen werden und im engen Zusammenhang mit der Entstehung chronischer Erkrankungen stehen (Chapman et al., 2005; Chapman und Perry, 2008).

Auf der Basis der Global Burden of Diseases Studie (Murray und Lopez, 1996) wird darauf hingewiesen, dass die Gruppe der psychischen Störungen bereits jetzt zu den kostenintensivsten Erkrankungen zählen, mit steigender Tendenz.

1.2.1 Klassifikation Angststörung

Die Klassifikation der Angststörungen wird laut ICD-10 (Dilling et al., 1999) unter dem Begriff der Neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen (F40-48) geführt. Im Folgenden werden die Abschnitte F40, F41 und F45 erläutert, da sich diese Störungen insbesondere durch körperliche Symptome äußern und sich in dieser Studie mit den ausgewählten Fragebogenverfahren erfassen lassen.

Ein großer Bereich der Angststörung nehmen die phobischen Störungen (F 40) ein. Hier richtet sich die Angst gegen definierte und eigentlich ungefährliche Situationen. Diese werden dann entweder vermieden oder mit Furcht ertragen. Allein schon die Vorstellung an eine bestimmte Situation löst eine Erwartungsangst aus.

Eine gut definierte Gruppe der Phobien ist die **Agoraphobie (F40.0)**, bei der Menschenmengen, große oder öffentliche Plätze oder schon allein die Tatsache das Haus zu verlassen Angst verursachen. Oft erleiden Personen mit Agoraphobie aber geringe Ängste, da sie die Möglichkeit nutzen diese Situationen zu meiden. Hierbei unterscheidet man die Agoraphobie mit und ohne Panikstörung.

Bei der sozialen Phobie (F40.1) fürchten Betroffene die prüfende Betrachtung durch andere Menschen. Beschwerden können sich in Hände zittern, Erröten oder Übelkeit äußern.

Die spezifische Phobie (F40.2) richtet sich gegen eng umschriebene Situationen wie zum Beispiel ein Zahnarztbesuch oder bestimmte Tiere.



Abbildung 1: Übersicht Phobische Störung nach ICD-10, F 40

Ein weiterer großer Bereich ist **andere Angststörungen (F 41)**. Hier richtet sich die Angst gegen nicht definierte Situationen oder Zustände.

Bei der Panikstörung (F 41.0) kommt es zu schweren wiederkehrenden Angstattacken ohne erkennbare Ursache. Es kommt unter anderem zu Herzrasen, Brustschmerz und Luftnot. Daraus kann sekundär die Furcht zu sterben oder Kontrollverlust zu erleiden entstehen.

Bei der Generalisierten Angststörung (F 41.1) herrscht eine permanente Angst, die ungerichtet und frei flottierend ist. Ein Teil der hauptsächlichen Symptome sind Nervosität, Zittern, Schwitzen, Herzklopfen und Oberbauchbeschwerden.

Im Folgenden werden nun weitere Gruppierungen der Vollständigkeit halber erwähnt. Angst und depressive Störung (F 41.2), andere gemischte Angststörungen (F 41.3), sonstige spezifische Angststörungen (F 41.8) und Angststörungen nicht näher bezeichnet (F 41.9).

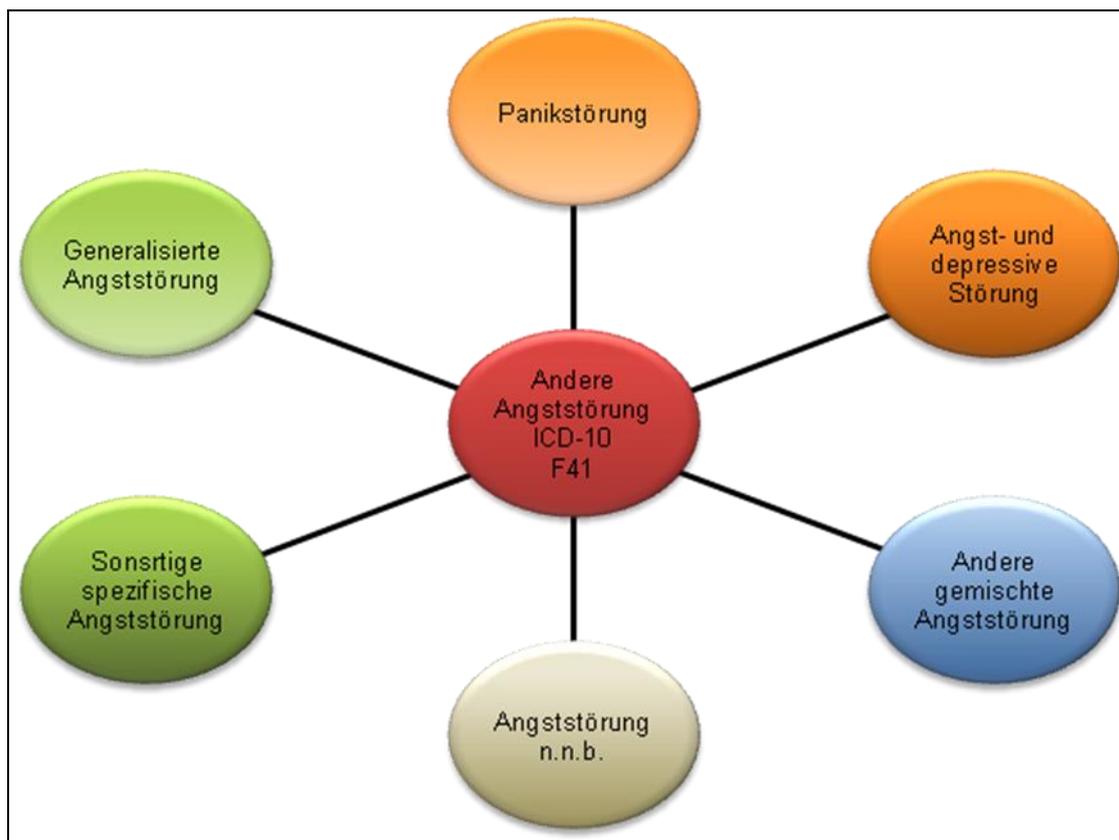


Abbildung 2: Übersicht andere Angststörung ICD 10, F 41

Eine weitere große Untergruppe stellen die **somatoformen Störungen (F 45)** dar. Sie sind gekennzeichnet durch wiederholte Darbietung körperliche Symptome. Dabei fordert der Betroffene hartnäckig weitere medizinische Diagnostik trotz der bisher negativen Ergebnisse. Liegt eine somatische Störung vor, erklären das Maß und die Ausprägung der Symptome nicht die Schwere des Leidens.

Bei der Somatisierungsstörung (F 45.0) treten wiederholt häufig wechselnde körperliche Symptome auf, die mindestens 2 Jahre bestehen. Die Patienten waren meist schon lange Jahre in medizinischer Behandlung und haben schon etliche diagnostische und zum Teil invasive Maßnahmen hinter sich, ohne ein medizinisches Korrelat der Beschwerden zu finden. Der Verlauf ist chronisch und geht mit einer lang dauernden Störung des sozialen, interpersonalen und familiären Verhaltens einher.

Die hypochondrische Störung (F45.2) kennzeichnet die ständige Überlegung, eine oder mehrere schwere und fortschreitende körperliche Krankheiten zu haben.

Dabei wird die normale körperliche Wahrnehmung auf ein oder zwei Organe oder Organsysteme fokussiert und als abnorm und belastend gewertet.

Die Untergruppe Angststörung Panikstörung mit und oder ohne Agoraphobie werden im Folgenden ausführlicher beschrieben, da es sich um eines der Einschlusskriterien dieser Studie handelt.

Panikanfälle nehmen die führende Position bei psychischen Störungen in der klinischen Praxis ein. Für den Betroffenen selbst kann die Angststörung einen katastrophalen Lebenschnitt bedeuten. Sie kann den Alltag beherrschen und einen normalen Lebensablauf im Privat - und Berufsleben unmöglich machen. Angst ist im eigentlichen Sinne keine Störung, denn sie ist ein lebensnotwendiger, emotionaler Mechanismus des Körpers, der den Menschen in einer Gefahrensituation in einen Alarmzustand versetzt (Rosen und Schulkin, 1998). Es handelt sich erst dann um eine Störung, wenn die Situationen oder die körperlichen Symptome, die unter anderem im Zusammenhang mit Angst auftreten können, falsch interpretiert werden und in einen abnormen Zusammenhang zum jeweiligen Auslöser gestellt werden.

Die Diagnose einer Panikstörung kann erst dann festgelegt werden, wenn wiederholte, unerwartete Panikanfälle auftreten, die ohne jegliche Verbindung zu einem situativen Auslöser stehen und sich über mindestens einen Monat hinweg präsentieren. Zusätzlich müssen organische und endokrinologische Erkrankungen (z.B. Schilddrüsendysfunktion oder catecholaminproduzierende Tumoren) ausgeschlossen werden. Ebenso ist die genaue Anamnese bezüglich verschiedener Genussmittel wie Koffein oder Cannabis und die Medikation des Patienten entscheidend, da diese mitunter zu ähnlichen Symptomen führen können.

Die Krankheitszeichen dürfen sich auch nicht durch andere Angststörungen wie z. B. spezifische Phobien, posttraumatische Belastungsstörung oder Trennungsangst besser erklären lassen.

Die Panikanfälle treten „aus heiterem Himmel“ auf und führen bei dem Betroffenen zu einer anhaltenden Besorgnis vor weiteren Anfällen, dessen Konsequenzen und den Reaktionen aus dem sozialen Umfeld. Aufgrund dieser Ängste können Panikstörungen deutliche Verhaltensänderungen bewirken.

Im Hinblick auf eine korrekte Diagnosestellung und den Therapieverlauf ist die Überprüfung einer begleitenden Agoraphobie wichtig. Sie ist gekennzeichnet durch ein Vermeidungsverhalten der Betroffenen.

Der Panikpatient zeichnet sich durch eine sensible interozeptive Wahrnehmung aus, die häufig zu übersteigerten Fehlinterpretationen von vegetativen Symptomen führen (Tunner et al. 1977; Margraf et al., 1990; Salkovskis et al., 1990; Brown und Cash, 1990). Ein Beispiel dieser Fehleinschätzung wäre eine physiologische Tachykardie, mit Schwitzen und verstärkter Atemtätigkeit beim Sport, die ein Angstpatient möglicherweise als drohenden Herzinfarkt interpretieren würde. Die Folge dieser Fehleinschätzung ist die Meidung jeglicher Sportaktivitäten und möglichst solcher Situationen, die ähnliche physische Veränderungen nach sich ziehen (Craske et al., 1986; Flemming und Falk, 1989).

Eine Erklärung für diese Verhaltensmuster liefert unter anderem die Studie von Lelliot et al. (1991), der herausfand, dass wahrscheinlich 80% der ersten Panikattacken an öffentlichen Lokalitäten auftraten, sodass der bloße Gedanke an eine sich wiederholende Situation die Personen erheblich unter Druck setzt (Noyes, 1990; Rapee et al., 1990; Mogg and Bradley, 1998,).

1.3 Allgemeine Grundlagen des Gerinnungssystems

Die Blutgerinnung ist ein lebenswichtiger physiologischer Mechanismus des Körpers, ohne den wir nicht existieren könnten. Es ist ein ausgewogenes System, das bei fehlerhafter Funktion durch Hyper- oder Hypokoagulation zu erheblichen Schäden führen kann. Da die Prozesse von Gerinnung und Gerinnungshemmung praktisch parallel laufen, ist eine präzise Feinregulation des Systems von entscheidender Bedeutung. Dabei befindet sich die Hämostase in einem permanenten Zwiespalt zwischen Koagulation und Antikoagulation. Entscheidend für eine gute Zusammenarbeit ist die Gerinnungsaktivierung im extravasalen Raum, wodurch im intravasalen eine kontinuierliche Blutzirkulation erfolgen kann. Der Hämostasebereich kann in drei Abschnitte eingeteilt werden:

- Gefäßsystem
- Thrombozyten
- Plasmatisches Gerinnungssystem

Das intakte Gefäß gewährleistet einen kontinuierlichen Blutfluss. Es verfügt durch ein unbenetzbares Endothel und die Produktion von Prostacyclin über die Möglichkeit, eine Thrombozytenaggregation zu verhindern.

Des Weiteren liegen die Gerinnungsenzyme intravasal im inaktiven Zustand vor. Sie können bei Bedarf aber schnell durch Proteolyse in die aktive Form überführt werden.

Die Thrombozyten fließen unter normalen Umständen in der Peripherie des Blutstromes, ohne untereinander zu aggregieren. Ihre gerinnungsaktiven Phospholipide sind nach innen gekehrt. Kommt es zu einer Gefäßläsion, treten die Blutplättchen mit dem freigelegten Kollagen des Gefäßes in Kontakt und bleiben aneinander haften (Adhäsion). Anschließend verbacken sie regelrecht miteinander (Aggregation). Dieser Prozess aktiviert die Plättchen, die nun ihre gerinnungsaktivierenden Phospholipide nach außen kehren (flip-flop-Mechanismus). Über verschiedene Rezeptoren auf ihrer Oberfläche treten die Thrombozyten zusätzlich mit dem plasmatischen Gerinnungssystem in Kontakt und bilden dadurch ein wichtiges Bindeglied zwischen der zellulären und plasmatischen Gerinnung (Bartels und Depka, 2003).

Das plasmatische Gerinnungssystem besteht aus Calcium- und Phospholipidkomponenten sowie verschiedenen Gerinnungsfaktoren (Tabelle 1) Es sind Glykoproteine, meist aus der Leber, die als Enzyme oder als Cofaktor Einfluss nehmen.

I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Tissue Faktor
IV	Calciumionen
V	Proakzelerin, Plasma-Akzelerator-Globulin, labiler Faktor
VII	Prokonvertin, stabiler Faktor, Prothrombinogen
VIII	antihämophiles Globulin A
IX	Antihämophiles Globulin B
X	Stuart-Power-Faktor
XI	Rosenthal-Faktor, Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hagemann-Faktor
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor (FSF)

Tabelle 1: Blutgerinnungsfaktoren

Die klassische Gerinnungsaktivierung erfolgt unter laborchemischen Gesichtspunkten über zwei Aktivierungswege. Das endogene (intrinsische) und das exogene (extrinsische) System münden dabei nach einer Kette von enzymatischen und proteolytischen Prozessen in einer gemeinsamen Endstrecke über die Produktion von Thrombin zur Fibrinpolymerisierung (Abbildung 3).

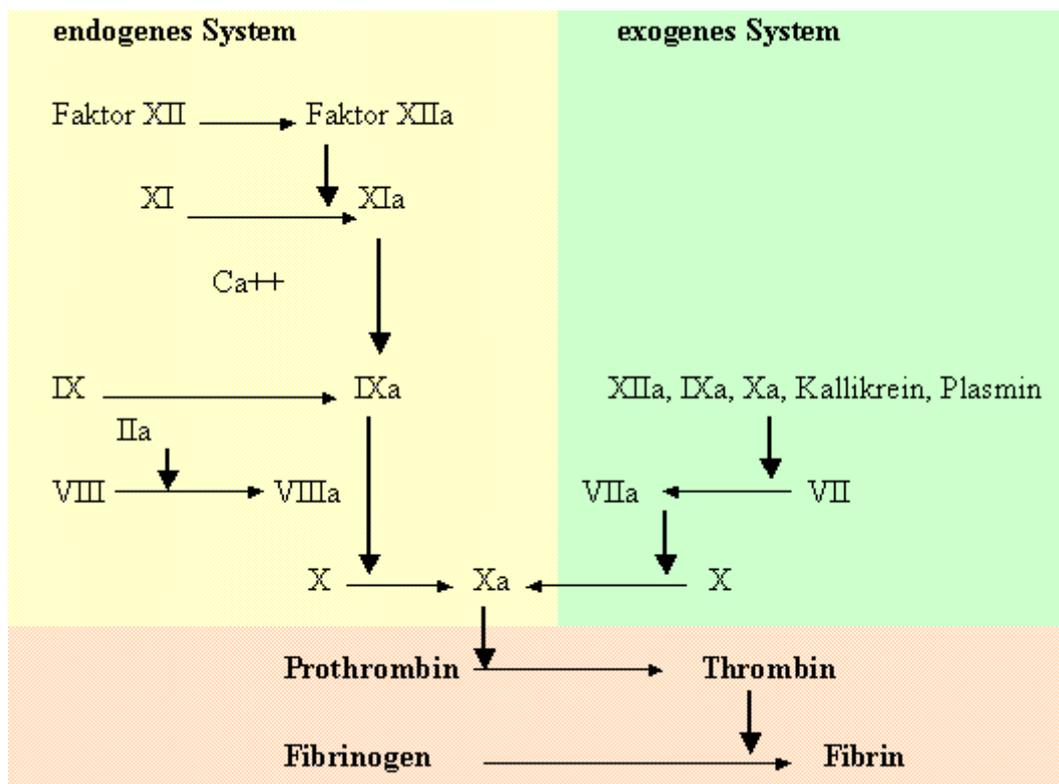


Abbildung 3: Übersicht der Gerinnungskaskade aus Laboklin aktuell (2003).

Diese Kaskadentheorie spiegelt jedoch in vivo nur sehr unzureichend den Ablauf der Gerinnung wieder. Man geht heute davon aus, dass in vivo nicht zwei parallel verlaufende Aktivierungswege existieren, sondern drei Gerinnungsphasen.

In der Startphase kommt es zunächst nach einer Endothelläsion zum Kontakt zwischen zirkulierendem aktiven Faktor VII mit dem Gewebethromboplastin (tissue factor) der Gefäßwand. Dadurch wird eine geringe Menge Thrombin gebildet.

Im Anschluss daran werden in der Vorbereitungsphase durch das gebildete Thrombin die molekularen und zellulären Voraussetzungen geschaffen, größere Mengen Thrombin zu produzieren.

In der dritten Phase – Propagationsphase – wird an der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten effizient Thrombin gebunden, was zur Entstehung des Gerinnungsthrombus führt (Weber et al., 2006).

Damit es zu keiner unkontrollierten Gerinnung kommt, sorgt ein Inhibitorsystem für einen geregelten und örtlich begrenzten Ablauf. Der bekannteste Vertreter ist das Antithrombin. Es hemmt verschiedene Enzymabläufe, reagiert aber mit einer

gewissen Latenz, die durch die Gabe von Heparin stark verkürzt werden kann, daher wird es auch als Heparin-Cofaktor bezeichnet.

Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist das Protein C mit dem Cofaktor Protein S. Diese Inhibitoren gehören zu der Gruppe der Serinproteinaseinhibitoren – sogenannte Serpine.

Bei Blutgerinnungsprozessen spielt neben dem Inhibitorsystem ein weiterer Komplex eine regulatorische Rolle, die Fibrinolyse. Sie gewährleistet den Abbau von überschüssigen Fibringerinnseln oder auch Thromben, welche noch Blutzellen enthalten, und reduzieren so das Risiko eines thrombembolischen Geschehens.

Wie oben schon beschrieben, gibt es auch hier einen intrinsischen und einen extrinsischen Schenkel (Abbildung 4).

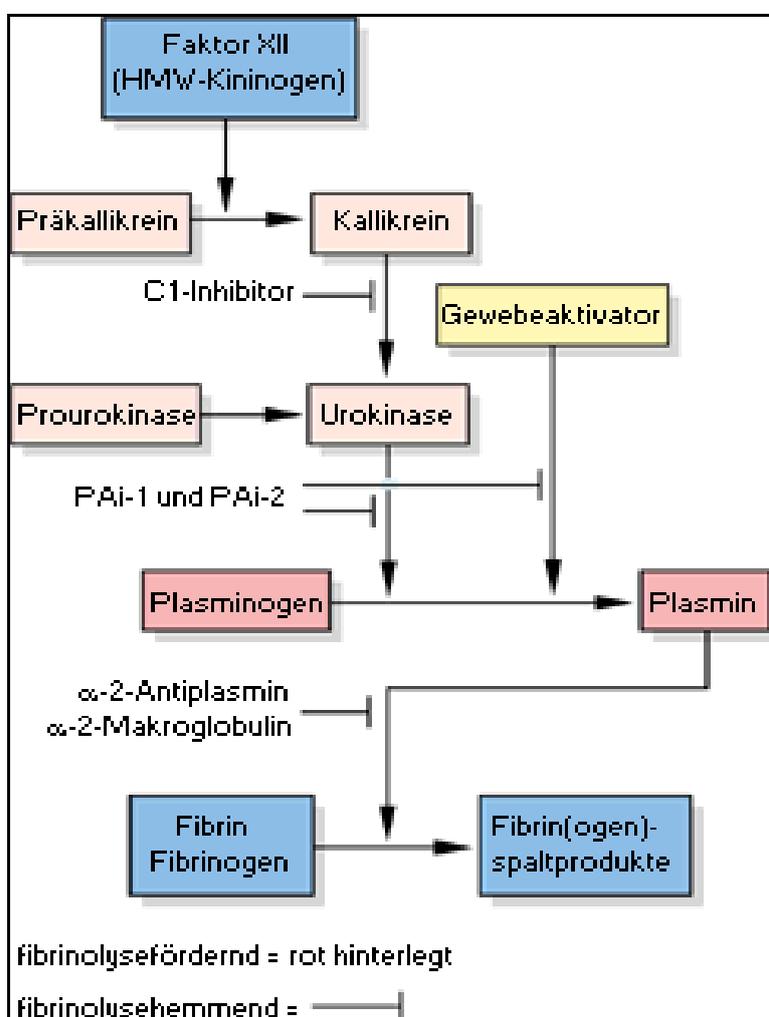


Abbildung 4: Übersicht der Fibrinolyse.

Modifizierte Abbildung aus Basislehrbuch Innere Medizin

Renz-Polster und Braun (2001).

Die Intrinsic-Umwandlung erfolgt durch Blutaktivatoren, wie das Kallikrein und Faktor XII. Im extrinsischen Schenkel wirken Gewebsaktivatoren zu denen der tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA) und Urokinase gehören.

Das Schlüsselenzym dieser Reaktionswege ist Plasmin, das aus Plasminogen entsteht. Es spaltet quervernetztes Fibrin wieder in Fibrinspaltprodukte (FSP). Diese Fibrin-Splits besitzen einen ausgeprägten antikoagulatorischen Effekt. Damit sich dieser nicht unkontrolliert auswirken kann, wird es durch den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) reguliert (Paques, 1986).

1.4 Untersuchungsparameter

1.4.1 Aktivierungsmarker der Gerinnung

Anhand der Messung der Aktivierungsmarker erhält man Aufschlüsse über die Aktivität des Gerinnungssystems und hat dadurch die Möglichkeit, Stressauswirkungen auf das Gerinnungssystem zu erfassen. Die folgenden Parameter zeigten in der Vorstudie, dass sie in Stresssituationen mit einer Aktivitätssteigerung reagieren.

Die im Folgenden aufgeführten Referenzbereiche beziehen sich auf Literaturdaten von gesunden Probanden und wurden nicht aufgrund laboreigener Untersuchungen ermittelt. An einem gesunden Kontrollkollektiv wurde nachgewiesen, dass die Angaben aus der Literatur mit den Werten des Labors übereinstimmen.

1.4.1.1 Prothrombinfragmente 1 und 2 (F1+2)

Dieser Parameter stellt einen Aktivierungsmarker der Gerinnung dar, der zum Nachweis oder Ausschluss einer gesteigerten Thrombinbildung herangezogen wird. Es entsteht bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin durch Faktor Xa. Dabei wird ein N-terminaler Anteil des Prothrombins frei, der als Fragment 1+2

bezeichnet wird. Eine Aktivierung des Gerinnungssystems zeigt sich an gesteigerter Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (Teitel et al., 1982).

Fragment 1 beinhaltet den calcium- und phosphatbindenden Anteil und Fragment 2 den kommunikativen Anteil für Faktor V.

Die Plasmakonzentration liegt nach den Literaturdaten im Bereich zwischen 0,3 – 1,2 nmol/l (Pelzer et al., 1991) mit einer Halbwertszeit von 90 min. (Bauer und Weitz, 2001). Die größte Fehlerquelle besteht in einer erschwerten oder fehlerhaften Blutentnahme, bei der es zu einer In-vitro- Thrombinbildung kommen kann.

1.4.1.2 Thrombin –Antithrombin – Komplex (TAT)

Wie auch F 1+2 stellt TAT einen Marker zur Bestimmung einer In-vivo-Thrombinbildung dar. Im Blut präsentiert sich Thrombin fast ausschließlich in gebundener Form als 1:1-Komplex mit Antithrombin. Das hat zur Folge, dass aktives Thrombin aus dem Blut entfernt wird. Die quantitative TAT-Bestimmung spiegelt, wie im vorherigen Beispiel auch, das Ausmaß thrombinspezifischer intravasaler Gerinnungsprozesse wieder (Teitel et al., 1982).

Die Plasmakonzentration zeigt einen Normbereich kleiner 5 µg/l (Pelzer et al., 1988) und eine Halbwertszeit unter 15 min (Bauer und Weitz, 2001).

Bei verschiedenen Erkrankungen können unterschiedlich erhöhte intravasale Gerinnungsaktivitäten gemessen werden und zeigen dann Konzentrationen von über 5 µg/l bis über 100 µg/l.

Als Fehlerquelle ist in diesem Fall wieder einmal die Blutentnahme zu nennen, da sich die gleichen Konsequenzen ergeben, die schon bei F 1+2 genannt sind.

1.4.2 Fibrin-Degradationsprodukte (D-Dimere)

Fibrin bildet auf Wunden ein festes Fasernetz aus unzähligen Querverbindungen und sorgt dadurch für einen effektiven Wundverschluss. Nach abgeschlossener Wundheilung müssen überschüssige Fasernetze wieder abgebaut werden, um eine reibungslose Rekanalisation zu gewährleisten. Das fibrinolytische Enzym Plasmin spaltet diese Netzwerke auf und bildet Fibrinspaltprodukte (FSP), anhand derer mit bestimmten Nachweismethoden eine Quantifizierung der intravasalen

Gerinnungsaktivität möglich ist (Lowe et al., 2001). Dabei muss bedacht werden, dass das Plasmin nicht selektiv nur das Fibrin spaltet, sondern auch seine Vorstufe, das Fibrinogen.

Aufgrund verschiedener Nomenklaturen in der Literatur müssen an dieser Stelle die unterschiedlichen Termini genannt werden. Durch Trennung der Fibrinnetze entstehen Fibrin-Degradationsprodukte (FbDP), im Klinikalltag auch als D-Dimere bzw. D-Dimer-Antigen bezeichnet. Sie werden zur Ermittlung einer pathologischen intravasalen Gerinnung, wie zum Beispiel einer Lungenembolie oder Thrombose, erfasst. Bei den enzymatischen Umbauvorgängen von Fibrinogen entstehen Fibrinogen-Degradationsprodukte (FgDP), die sich hauptsächlich durch fehlende Quervernetzungen auszeichnen, sich aber sonst wenig von den Fibrin-Degradationsprodukten unterscheiden. Ihre Untersuchungsergebnisse dienen eher dem Nachweis der fibrinolytischen Aktivität des Blutes.

Da beide spezifische D-Epitope besitzen, werden sie je nach Nachweismethode auch beide erfasst, oder sie werden einzeln gemessen. Die handelsüblichen D-Dimer-Tests weisen hauptsächlich großmolekulare Fibrin-Oligomere nach (Dempfle et al., 2001).

1.4.3 Plättchen – Release - Faktoren

Die Bedeutung der plättchenspezifischen Faktoren Beta-Thromboglobulin (β -TG) und Plättchenfaktor 4 (PF-4), die in der Release-Reaktion bei der irreversiblen Plättchenaggregation simultan freigesetzt werden, liegt darin, dass durch die Bestimmung ihrer Plasmakonzentration eine quantitative Erfassung der in vivo-Aktivität der Thrombozyten zur Verfügung steht.

Diese Faktoren werden bei der Plättchenaktivierung aus gespeicherten Alpha-Granula der Thrombozyten freigesetzt. Bei Erkrankungen mit gesteigertem Plättchenumsatz können erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen werden.

1.4.3.1 Plättchenfaktor 4 (PF-4)

PF-4 wird in Megakaryozyten produziert und in den Alpha-Granula gespeichert. Wie das β -TG gehört es zur Gruppe der Chemokine und ist somit unter anderem

an der Interaktion und Stimulation mit Leukozyten beteiligt (Messmore et al., 1984).

Kommt es zu einer Plättchenaktivierung durch Thrombin, Kollagen, ADP, Immunkomplexe und anderen Stimulatoren, steigt die Plasmakonzentration um das 10 – 50 fache an (Walz, 1984). Ebenso führen körperlicher und mentaler Stress zu einem Plasmaanstieg (Patterson et al., 1989; Larsson et al., 1990; Andren et al. 1983; Lachmann 1990).

Sein Normwert liegt bei 4 – 10 µg/l mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten (Walenga et al., 1984).

PF-4 wird auch als Antiheparinfaktor bezeichnet, weil es im thrombozytenreichen Blut Heparin neutralisieren kann (Handin und Cohen, 1976).

1.4.3.2 β -Thromboglobulin (β -TG)

Dies gehört, wie PF-4, zu den Chemokinen und wird ebenso in den Megakaryozyten gebildet und in den Alpha-Granula gespeichert. Es ist ein Abbauprodukt des Platelet Basic Proteins (PBP) (Walenga et al., 1984), das bei der Release Reaktion freigesetzt wird. Seine Plasmakonzentration beträgt 12 – 60 µg/l, und die HWZ liegt bei 100 Minuten. Bei beiden Faktoren ist eine korrekte Blutentnahme von entscheidender Bedeutung, da es sonst zu einer Thrombozytenaktivierung mit nachfolgender Plättchensekretion kommt (Grimaudo et al., 1990).

1.4.4 Inhibitor der Gerinnung

1.4.4.1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI – 1)

PAI-1 ist der bedeutendste, sofort wirkende Inhibitor des t-PA und der Urokinase (Konkel et al., 1992; Gils et al., 2002). Er gehört zu der Gruppe der Serpine und wird wie t-PA aus dem Endothel in das Gefäßlumen abgegeben. Dort kommt es rasch zur Komplexbildung zwischen PAI und t-PA.

Weitere Produktionsorte sind insbesondere Megakaryozyten und Hepatozyten.

Im Plasma existiert es in einer freien und einer gebundenen Form, wobei erstere die aktive und somit wirksame Variante darstellt (Loskutoff et al., 1989).

Auch hier besteht eine circadiane Rhythmik der Konzentration im Tagesverlauf. Die Produktion erfolgt hauptsächlich in der Nacht und zeigt ein Maximum in den frühen Morgenstunden und fällt im Tagesverlauf wieder ab. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, einen standardisierten Messzeitpunkt zu wählen.

Einen einheitlichen Normalbereich kann man für PAI-1 noch nicht festlegen, ebenso keine exakte Halbwertszeit. Die bisher gemessenen Konzentrationen schwanken je nach Studien zwischen 3 – 40 ng/ml (Grimaudo et al., 1990) bis 0 – 100 ng/ml (Bachmann, 2001).

Die große Spannbreite mit den zahlreichen Einfluss- und Störgrößen zeigt, wie sensibel dieser Marker auf exogene und endogene Einflüsse reagiert.

Sicher ist, dass sich ein Ungleichgewicht zwischen Plasminogenaktivatoren und –inhibitoren auf die fibrinolytische Aktivität des Blutes auswirken.

Der PAI-Spiegel des Blutes wird durch Hormone (Steroide, Insulin), Zytokine und Triglyceride sowie Schwangerschaft, Körpergewicht und wahrscheinlich auch durch das Lebensalter beeinflusst (Kluft und Lansink, 1997).

1.5 Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Ausprägung einer Gerinnungsaktivierung bei Angstpatienten in einer Stresssituation im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Daraus ergeben sich für uns folgende Fragen, die mit der Studie beantwortet werden sollen.

1. Finden sich Unterschiede in der Ausprägung der plasmatischen Gerinnungsaktivierung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit vermehrten Ängsten?
2. Haben Angstpatienten möglicherweise eine stärkere Gerinnungsaktivierung als die Kontrollgruppe?
3. Haben Angstpatienten dadurch ein höheres Risiko bezüglich thrombembolischer Prozesse?

2 Patienten und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht aus 14 männlichen und 15 weiblichen Personen zwischen 20 und 58 Jahren, die sich zwischen Dezember 2001 und Februar 2003 zu verschiedenen Zeitpunkten und mit unterschiedlicher Aufenthaltsdauer in stationärer Behandlung der Psychosomatik der Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II befanden.

Die Kontrollgruppe setzt sich aus einem gesunden Studentenkollektiv der Medizinischen Universität zu Lübeck zusammen und besteht aus 10 Männern und 11 Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Beide Untersuchungsabläufe verliefen unter gleichen standardisierten Bedingungen bezüglich der Stressinduktion, der Blutprobengewinnung und Auswertung der Untersuchungsparameter.

Eins der wichtigsten **Einschlusskriterien** war das Vorliegen einer Angst- und/oder Somatisierungsstörung, die eine stationäre Behandlung erforderten. Zusätzlich musste bei den Patienten ein normales Blutbild mit einer normwertigen Thrombozytenzahl (150-400 G/l) vorliegen. Die Patienten sollten unter sechzig Jahre alt sein und sich am Untersuchungstag somatisch gesund fühlen.

Ausschlusskriterien waren thrombembolische Ereignisse in der Vorgeschichte, angeborene Gerinnungsstörungen (zum Beispiel APC-Resistenz, Hämophilie, Faktor VII- oder X- Mangel), maligne Erkrankungen oder die Einnahme gerinnungsmodifizierender Pharmaka (zum Beispiel Marcumar, Heparin, Acetylsalicylsäure, Fragmin P) innerhalb der letzten vierzehn Tage oder operative Eingriffe in den letzten vier Wochen.

2.2 Methodik

2.2.1 Datenerhebung

Nach Absprache mit den behandelnden Ärzten wurde mit den Patienten ein Vorgespräch geführt und ein Aufklärungsbogen ausgehändigt, in dem sie über das Ziel der Untersuchung, das Ausmaß der Blutentnahmen, den Zeitrahmen und die Fragebögen informiert wurden (Anhang Seite 81). Über den inhaltlichen Ablauf wurden sie absichtlich nur vage in Kenntnis gesetzt, damit sich vorab keine zusätzlichen Ängste aufbauen konnten. Entschlossen sich die Patienten zu einer Teilnahme an der Studie, wurde ein Termin – und zwar jeweils für 8.00 Uhr in den vorgesehenen Untersuchungsräumen vereinbart. Dabei wurde stets auf eine genaue Einhaltung des Zeitplanes geachtet, um bestehende Störfaktoren einer möglichen circadianen Aktivitäts- und Konzentrationsschwankung zu minimieren (van Diest et al., 2002; Kudielka et al., 2004).

Zudem erhielten die Probanden eine Einwilligungserklärung (mit der Information über die Blutentnahme und die möglichen Risiken (Anhang Seite 82), des Weiteren mehrere Fragebögen zur Erfassung von Ängsten und Körpergefühlen. Hierzu zählen das State-Trait-Angstinventar (STAI) (Laux et al., 1981), ein Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognition und Vermeidung (AKV) (Ehlers et al., 1993) und einen Fragebogen zur Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE) (Janke et al., 1999), (Anhang Seite 83-86f).

Die Patienten wurden aufgefordert, die Fragebögen spontan, schnell und ohne Korrektur einer einmal gewählten Antwort auszufüllen und zum vereinbarten Termin mitzubringen.

2.2.2 Fragebogenverfahren

2.2.2.1 Fragebögen zu körperbezogenen Ängsten (AKV)

Zur Erfassung von Angststörungen wurde in den letzten 30 Jahren die Thematik behandelt, wovor Patienten mit Angstneurosen und Phobien überhaupt Angst haben. Diese Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und

Vermeidung (AKV) von Ehlers A et al. (1993) stellt die deutsche Fassung des Body-Sensation-Questionnaire (BSQ), Agoraphobic-Cognition- Questionnaire (ACQ) und Mobility Inventory (MI) von Chambless et al. (1985) dar. Er dient als Messinstrument von Angststörungen und hilft bei der Diagnostik und Therapieplanung und dient darüber hinaus auch als Erfolgskontrolle (Cox et al., 1993; Margraf et al., 1990).

Es wurden Untersuchungen an verschiedenen Stichproben von ambulanten und stationären Patienten sowie an Personen ohne psychische Störung durchgeführt, um die Reliabilität und Validität der deutschen Fassung zu überprüfen. Die Ergebnisse bestätigten und ergänzten die Daten der englischen Fassung (Chambless et al., 1984; Chambless et al., 1985).

Zu den Hauptproblemen von Personen mit vermehrten Ängsten zählen die Einengung der Bewegungsfreiheit und die Entfernung von „sicheren“ Orten oder Personen. Des Weiteren fürchten sich Patienten vor Situationen, in denen eine Panikattacke auftreten kann und der sie sich nicht schnell genug entziehen können. Ein Beispiel dafür wäre ein Zahnarztbesuch, bei dem der Betroffene nicht unbedingt die Schmerzen meidet, sondern eher die Situation, sich im Falle einer Panikattacke nicht ohne Aufsehen oder Rechtfertigung aus dieser Situation zu entziehen. Einige Patienten vermeiden, wie oben auch schon beschrieben, ebenso Situationen, in denen ähnliche körperliche Sensationen einer Attacke auftreten, wie z.B. beim Sport (Herzklopfen, Schwitzen). 20 von 30 Panikpatienten (66,7%) verzichten sogar gänzlich auf Kaffee, da dieser eine Kreislaufaktivierung bewirkt, die der Patient als unangenehm empfindet.

Die Daten dieser Patientenstudie bezüglich der Fragebögen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung können nicht mit der Kontrollgruppe von Meß und Gräntzdörffer verglichen werden, da dort keine AKV- Bögen verwendet wurden.

Body-Sensation-Questionnaire – BSQ

Der BSQ (Chambless et al., 1984) erfasst 17 körperliche Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Schwitzen etc.), die mit Angsterleben in Verbindung stehen (Anhang Seite 83).

Bei diesem Fragebogen werden die Patienten gebeten, das Ausmaß ihre gegenwärtigen Körperempfindung bei verschiedene Körpersymptomen auf einer Fünf-Punkte-Skala von „gar nicht ängstigend/beunruhigend (1)“ bis „extrem ängstigend/beunruhigend (5)“ zu kennzeichnen.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen eine gute interne Konsistenz und mittelhohe Retest-Reliabilität des BSQ. Der Fragebogen erlaubt eine Diskriminierung zwischen Patienten mit Angststörung und Kontrollpersonen, und er erweist sich als sensitiv zur Messung von Therapieerfolgen. Bei Patienten ohne durchgeführte Therapie ergaben sich zwischen erster und zweiter Messung keinerlei Unterschiede.

Agoraphobic Cognitions Questionnaire - ACQ

Der Fragebogen zu angstbezogenen Kognitionen (Chambless et al., 1984), erfasst die Bereiche Wahrnehmung, Denken und Erinnerungen (Anhang Seite 84). Die Gedanken von Angstpatienten kreisen oft um zentrale Ängste vor Kontrollverlust oder vor körperlichen Krisen. Die 14 Items umfassen zwei große Problemkomponenten. Zum einen werden Ängste vor körperlichen Krisen erfasst, zum Beispiel „Ich muss einen Hirntumor haben“. Zum anderen werden Befürchtungen über soziale Konsequenzen, die sich durch Kontrollverluste ergeben können, erfragt. (z. B. „Ich werde Unsinn reden oder stammeln“).

Bei der Bearbeitung des ACQ füllt der Patient eine Fünf-Punkte-Skala aus und beantwortet die Fragen über Gedanken oder Ideen, die ihm bei Nervosität oder Angst durch den Kopf gehen. Die Einteilung reicht von „Der Gedanke kommt nie“ bis „Der Gedanke kommt immer“.

Mit dem ACQ wurden befriedigende bis gute Werte für die innere Konsistenz und eine mittlere bis hohe Retest-Reliabilität erzielt. Es kann zwischen Patienten mit Paniksyndrom und Kontrollpersonen unterschieden werden. Mit Hilfe des Tests kann eine zusätzliche Differenzierung zwischen Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie zu Patienten mit anderen Angststörungen getroffen werden. Hierfür betrachtet man die Gedanken bezüglich körperbezogener Krisen. Auch dieser Test kann zur Kontrolle eines Therapieerfolges herangezogen werden. Patienten ohne begleitende Therapie zeigten nach wiederholter Testung keinerlei Unterschiede auf.

Mobility Inventory - MI

Zu den häufigsten und den Alltag am stärksten beeinträchtigenden Angststörungen zählt die Agoraphobie. Die Betroffenen vermeiden zahlreiche öffentliche Orte und Situationen wie Kaufhäuser, Parkhäuser, Brücken, Kino, Schlange stehen usw. Das MI von Chambless et al., 1985 (Anhang Seite 85) erfasst die häufigsten Gegebenheiten, denen sich Personen täglich stellen müssen und schafft gleichzeitig eine Grundlage für die Verhaltensanalyse- und therapie. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass Patienten, die jeweilige Situation alleine und in Begleitung einer Vertrauensperson bewerten sollen.

Der Test gliedert sich in drei Bereiche: Plätze, Fahren mit verschiedenen Verkehrsmitteln und Situationen.

Die Beantwortung des Fragebogens erfolgt durch die Vergabe von Zahlen zwischen eins und fünf. Eins steht für „Vermeide ich niemals“, drei für „Vermeide ich ungefähr die Hälfte der Zeit“ und fünf für „Vermeide ich immer“.

Beide MI-Skalen zeigen eine sehr hohe interne Konsistenz und eine hohe bis sehr hohe Retest-Reliabilität. Die Fragebögen diskriminieren zwischen Patienten mit einer Angststörung und Patienten einer Kontrollgruppe. Ein Therapieerfolg kann anhand der Testauswertung dargestellt werden (Chambless et al., 1985).

2.2.2.2 State-Trait-Angstinventar - STAI

Dieser Test von Laux et al. (1981) ist die deutsche Fassung des Inventars von Spielberger, Gorsuch und Lushen (1970). Das STAI wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren eingesetzt und dient der Quantifizierung der Ängstlichkeit (im Vergleich). Es befasst sich mit Hilfe zweier Skalen mit der Unterscheidung von Angst als Zustand (State-Angst, das aktuelle Befinden, Form X1) und Angst als Eigenschaft (Trait-Angst, das allgemeine Befinden, Form X2). Die Probanden können bei jeder Frage in einer vierstufigen Skala ihre Einschätzung der individuellen Angstskala erstellen. Sie reicht von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ (Anhang Seite 88, Fragen 1-20) (Spielberger, 1975).

Anhand von zwanzig subjektiven Beschreibungen versucht man die augenblickliche emotionale Befindlichkeit zu erfassen. Dabei beschäftigen sich zehn Items mit der Formulierung von Angst (z.B. „Ich bin nervös“ oder „Ich fühle

mich aufgeregt“) und die anderen Zehn mit Angstfreiheit („ich bin entspannt“ oder „ich fühle mich selbstsicher“).

Angst als Eigenschaft (Trait-Angst, Anhang Seite 89, Fragen 21-40) - beschreibt im engeren Sinne ein Persönlichkeitsmerkmal. Mit dem Fragebogen versucht man individuelle Unterschiede und Neigungen im Allgemeinen zu ermitteln, in denen der Patient eine Situation als bedrohlich oder ungefährlich einstufen soll. Auch hier ist der Fragebogen auf zwei Bereiche fokussiert: Angst („Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen“) und Angstfreiheit („Ich bin glücklich“).

In der vorliegenden Studie wurden beide Komponenten der Trait-State-Angstmodells verwendet und bezüglich der Trait-Angst (Allgemeine Angst, Zustandsangst) mit der Kontrollgruppe von Meß und Gräntzdörfer verglichen. Der Fragebogen State-Angst (momentane Angst) wurde in der Kontrollgruppe nicht verwendet.

2.2.2.3 Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern - BSKE-16 E

Dieser Test von Jahnke et al. (1999) bietet die Möglichkeit einer mehrdimensionalen Beschreibung des Befindens (Anhang Seite 86). Entweder wird das aktuelle Befinden beurteilt, oder es erfolgt eine retrospektive Gefühlsdarstellung bezüglich mittel- bis langfristig zurückliegenden Befindens der erlebten Situation. Der Fragebogen wurde benutzt, um subjektive Beschreibung der Stressintensität im Vergleich der beiden Studien, sowie über verschiedene Messzeitpunkte hinweg darzustellen.

Als Sonderform dieses Verfahrens kann der Test auch als retrospektive Messmethode mit verschiedenen Zeitabschnitten eingesetzt werden.

Die Patienten reflektieren ihr Empfinden anhand von sechzehn Gefühlen und sieben Abstufungen. Es kann von null: „gar nicht“, bis sechs: „sehr stark“ abgestuft werden. Die Gefühle kreisen zum Beispiel um Freude, Ängstlichkeit oder Mutlosigkeit.

2.2.2.4 Patienten-Basis-Dokumentation

Auf einem separaten Datenblatt (Anhang 90) wurden soziodemographische Angaben zu Alter, Geschlecht, soziale und berufliche Situation erfasst.

2.3 Versuchsablauf

Der einzelne Untersuchungsablauf der Patienten unterteilte sich in drei große Abschnitte, die auch in Abbildung 5 Seite 33 zusammengefasst sind.

Teil 1: Beginn morgens um 8.00 Uhr: Die Patienten kamen eigenständig oder in Begleitung zu dem Untersuchungsraum. Dort befanden sich ein Tisch, ein mobiler Bürostuhl, ein vollautomatisches Blutdruckmessgerät und eine – allerdings noch verdeckte – Einwegscheibe zum Nebenzimmer.

Grund des standardisierten Versuchablaufes ist ein vergleichbares Aktivitätspotential der Gerinnungsparameter, da diese einer circadianen Rhythmik unterliegen (Iversen et al., 2002; Van Diest et al., 2002; Grimaudo et al., 1990).

Dem jeweiligen Patienten wurde mitgeteilt, dass er während des Tests möglichst still sitzen solle und nicht aufstehen dürfe, um mögliche Störfaktoren wie z.B. Muskelarbeit zu reduzieren. Dem Patienten wurde eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt und der erste Instruktionsbogen mit Informationen über den Ablauf der folgenden 30 Minuten ausgehändigt (Anhang Seite 94). Anschließend wurden zunächst der soziodemographische Fragebogen und 25 Minuten später der Fragebogen über die Befindlichkeitsskalierung von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE - 16E) verteilt. Der Patient bekam die Anweisung, den Fragebogen nach dem aktuellen Befinden zu bearbeiten.

Abschluss von Phase 1 war eine Blutdruckmessung (Mittlerer arterieller Druck – MAD), inklusive Puls sowie die erste Blutentnahme.

Bei der Blutprobengewinnung wurden zwei Gerinnungsröhrchen (CTAD) und ein Blutbildröhrchen befüllt. Das eine CTAD wurde sofort zu 2 ml Formaldehyd gegeben und im Labor für das Auswerten der Thrombozyten durch Frau A.A. Ripke weiterverarbeitet. Das Zweite wurde bis über den Flüssigkeitsspiegel ins

Eisbad gestellt. Das Blutbildröhrchen wurde in einem Ständer bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Teil 2: Stressphase. Der Patient bekam den nächsten Instruktionsbogen mit der Aufforderung, innerhalb von 30 Minuten einen Text über die Ursachen von Angst und Angstanfällen. Der Text sollte so gelesen werden, dass anschließend darüber ein zehnminütiger Vortrag vor einer Fachjury und laufender Kamera gehalten werden kann (Anhang Seite 94). Dem Patienten wurde mitgeteilt, dass die Fachjury seinen Ausführungen hinter der Doppelglasscheibe folgen und bei ihrer späteren Beurteilung vor allem Wert auf Wortwahl, Inhalt und Darstellungsweise des Vortragenden legen würde. Dem Probanden war es nicht gestattet, sich Notizen zu machen oder sich Textausschnitte zur Hilfe zu nehmen. Der ausgesuchte Text war absichtlich sehr lang, um dies als zusätzlichen zeitlichen Stressfaktor wirken zu lassen (Mc Nair, 1982). Während der Vorbereitungszeit wurden in zehnminütigen Abständen Puls, RR und MAD ermittelt. Nach 25 Minuten wurde der Stress verstärkt, indem die Abdeckung der Doppelglasscheibe beiseite gezogen, ein Scheinwerfer im Zimmer platziert und die Kameraeinstellung mit einem lauten Zoom-Geräusch austariert wurde. Es erfolgte eine erneute Messung der Vitalparameter. Anschließend wurde der Patient mit dem Bürostuhl vor die Scheibe und die Kamera geschoben, ohne dass er sich körperlich betätigen musste.

Der Proband wurde aufgefordert, sofort mit dem Bericht zu beginnen, sobald er sich alleine im Raum befindet. Kurz davor wurde das automatische Blutdruck- und Pulsmessgerät erneut eingeschaltet, um möglichst das Maximum der messbaren Erregung zu erfassen (Levine et al., 1985; Ehrly et al., 1988). Unabhängig vom Verhalten des Patienten wurde nach ca. 15 Sekunden wieder das Zimmer betreten, um die zweite Blutprobe zu entnehmen. Diese zeitliche Differenz wurde bei jedem Patienten eingehalten, denn Messungen aus Vorstudien ergaben ein Stressmaximum am Anfang eines Vortrages ohne jegliche Begleitung (Douglas, 1982; Droppelmann und Mc Nair, 1971; Lipper und Mc Nair, 1972). Nach ca. 15 Sekunden erfolgte die zweite Venenpunktion und Verarbeiten der Blutproben wie zuvor beschrieben.

Teil 3: Nach dem Vortrag, der durchschnittlich 8 Minuten dauerte, wurde die Einwegscheibe verdeckt und der Patient zurück zum Tisch geschoben. Dort erhielt er den letzten Instruktionbogen (Anhang Seite 95). Dieser beinhaltete die Aufforderung, sich wieder zu entspannen, sowie den Hinweis, dass der Versuch in 30 Minuten nach einer letzten Blutentnahme beendet sei.

Wieder erfolgten eine Messung der somatischen Parameter und die Aushändigung des BSKE - 16E - Fragebogens, den die Patienten nun aber retrospektiv in der Phase der Redesituation einschätzen sollten. Nach 30 Minuten wurden ein letztes Mal die Blutdruckwerte ermittelt und Blut entnommen. Abschließend füllte der Patient erneut einen BSKE - 16E Bogen aus, der wieder das aktuelle Befinden festhalten sollte.

Uhrzeit	t [min]	Handlung
Teil 1		
08:00	0	Instruktionsbogen 1 und Aushändigung des Soziodemographischen Fragebogens
08:25	25	Fragebogen BSKE - 16E; 1: aktuelles Befinden
08:30	30	Vitalparameter (VP) 1:RR, Puls, MAD und Blutentnahme 1
Teil 2		
08:35	35	Instruktionsbogen 2 und Textvorlage
08:45	45	Vitalparameter 2
08:55	55	Vitalparameter 3
09:00	60	Stressinduktion
09:05	65	Vitalparameter 4
09:06	66	Beginn der Rede und Messung Vitalparameter 5
09:07	67	Blutentnahme 2
09:15	75	Ende der Rede und Messung Vitalparameter 6
Teil 3		
09:16	76	Instruktionsbogen 3 und BSKE - 16E; 2: retrospektives Befinden
09:36	96	Vitalparameter 7, Blutentnahme 3 und BSKE - 16E; 3: aktuelles Befinden
09:45	105	Ende des Versuchablaufes

Abbildung 5: Übersicht Zeitverlauf der Untersuchung

2.4 Prinzip der Blutentnahme

Die Blutprobengewinnung erfolgte nach den Vorgaben der National Committee For Clinical Laboratory Standards, Foundation (NCCLS, Pennsylvania 1998). Diese Richtlinien beinhalten die Entnahme stets am sitzenden Patienten aus möglichst unterschiedlichen Venen des Unterarmes. Zusätzlich sollte die Blutentnahme aus

dem Arm erfolgen, an dem zuvor keine Blutdruckmessung stattgefunden hat, denn die damit verbundene Blutstase würde eine Gerinnungsaktivierung auslösen. Ähnlich verhält es sich bei der Stauung des Oberarmes vor der Venenpunktion, die bei einigen Patienten aufgrund schlechterer Abnahmebedingungen mit maximal 40 mmHg kurzzeitig durchgeführt werden musste (Strauss et al., 1988; Monagle et al., 2003; Mogg und Bradley, 1998). Nach dem Auffangen erster Blutropfen wurde die Kompression sofort wieder aufgehoben. Wenn es möglich war, wurde gänzlich auf eine Stauung verzichtet. Gebräuchliche Venenstimulationen durch Betätigung der Muskelpumpe oder manuelles Beklopfen des Unterarmes wurden unterlassen, da auch diese Manipulation eine Aktivierung des Gerinnungssystems zur Folge gehabt hätte (Valet et al., 1993).

Vor der Punktion wurde eine Cutasept F Hautdesinfektion vorgenommen. Für die sich anschließende Blutentnahme wurde ein Venenpunktionsbesteck „Venofix, der Firma Braun (Luer Lock, 21 G; 0,8 x 20 mm) benutzt. Es erfüllt eines der wichtigen Kriterien des NCCLS: ein möglichst großer Innendurchmesser (mind. 0,8 -1,0 mm) bei kurzer Nadellänge (Valet et a., 1993), Winther et al. (1992).

Auf den Venofix wurde ein Multi-Adapter der Firma Sarstedt aufgesteckt und anschließend nacheinander die drei Entnahmeröhrchen. Zuerst die beiden 3 ml CTAD- Monovetten der Firma Sarstedt, die 0,1 ml CTAD (Citrat, Theophyllin, Adenosin, Dipyridamol)-Antikoagulanzen zur Thrombozytenstabilisierung (10 % Vol) enthalten. Hinzu kamen dann jeweils 2,9 ml Blut, wobei streng auf die komplette Befüllung der Monovette geachtet wurde, damit sich ein korrektes Mischungsverhältnis ergeben konnte. Eine dieser Proben diente der Thrombozytenuntersuchung, die andere wurde für die späteren Elisa – Tests verwendet.

Als letztes wurde die 10 ml Monovette der Firma Sarstedt, die mit je 1 ml 3,8%iger angepufferte Natriumcitratlösung versehen ist, befüllt.

Es wurde stets auf einen geringen Sogaufbau in der Monovette sowie vorsichtiges Schwenken der Proben nach der Abnahme geachtet, damit es zu keiner Gerinnungsaktivierung kommen konnte und somit mögliche Fehlerquellen minimiert wurden (Kluft und Meijer, 1996). Zur Gewährleistung einer schnellen Blutstillung wurde nach der Punktion die Einstichquelle mit nur leichtem Druck komprimiert.

2.5 Laborteil

2.5.1 Verarbeitung der Blutproben

Das Blutbildröhrchen wurde - wie oben schon beschrieben - bei Raumtemperatur aufbewahrt, eines der CTAD – Röhrchen wurde auf Eis gelegt, das Zweite wurde sofort bearbeitet und im Labor zur weiteren Thrombozytenuntersuchung verwendet.

Nach Versuchende wurde zunächst das CTAD – Röhrchen aus der Eisbox verarbeitet.

In der Megafuge der Firma Heraeus wurde es bei 3500 Umdrehungen für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden aus der Mitte des Überstandes 300 µl abpipettiert und in einem Eppendorfcup für die PAI-1 Messung eingefroren. Der restliche Überstand wurde vorsichtig abgenommen (ca. 800-1000 µl) und in einem Eppendorfcup erneut bei nun 10.000 Umdrehungen in der Eppendorfmicrofuge für 5 Minuten zentrifugiert. Aus dem mittleren Teil der flüssigen Phase wurden 600 µl abgenommen und auf drei weitere Cups verteilt. Diese Proben wurden im Eisschrank bei -70°C aufbewahrt und dienten später dem Nachweis von β -TG und PF-4. Alle Pippetiervorgänge erfolgten mit Multipipetten plus der Firma Eppendorf mit unterschiedlichen Pippetenaufsätzen zwischen 10 und 1000 µl.

Parallel dazu erfolgte die Messung des Blutbildes am Sysmex M 2000 sowie die sich anschließende Zentrifugation bei 3500 Umdrehungen für 10 Minuten. Aus der Mitte des gebildeten Überstandes des Citratröhrchens wurden 500 µl entnommen und für die Ermittlung der Gerinnungsglobalwerte verwendet. Der restliche obere Anteil des Überstandes wurde ebenfalls abpipettiert und in neun Eppendorfcups bestehend aus je 400 µl verteilt. Diese Proben wurden ebenfalls nach Patient - und Probennummer sortiert und für die späteren ElisA-Tests D-Dimere, TAT und F 1+2 eingefroren.

Aus Vorstudien zeigte sich, dass Gerinnungsproteine im eingefrorenem Plasma (maximal 1 ml) bei -24°C für 18 Monate, teilweise sogar 24 Monate stabil bleiben und für weitere Auswertungen verwendet werden können, bei einer möglichen Variation von maximal 10%. (Woodhams et al., 2001). Die Proben dieser Studie

wurden bei -24°C für längstens 12 Monate aufbewahrt. Außerdem enthielten die Proben höchstens 400 μl pro Eppendorf Cup.

2.5.2 Elisa – Enzym-linked-immunosorbent-Assay Test

Dieses Testprinzip ist heute das meistgebrauchte Testverfahren um Einzelkomponenten und Reaktionsprodukte der Gerinnung zu erfassen. Diese Enzym-linked-immunosorbent- Assays stellen immunologische Meßmethoden dar, die zur Erfassung verschiedener Molekülkonzentrationen benutzt werden. Mit Hilfe spezifischer Antikörper (AK) können weitere Rückschlüsse auf die Stoffwechselreaktion gezogen werden.

Das Prinzip des Verfahrens basiert auf einer schrittweise ablaufenden Komplexbildung zwischen Antigen (AG) und Antikörper (AK) (Abbildung 6). Bei einer ersten Immunreaktion binden fixierte, spezifische AK – aufgebracht auf eine Trägersubstanz von Mikrotitrationsstreifen – an zirkulierende AG aus der Patientenprobe. In diesem Fall PF-4, F 1+2 etc. Nach einer festgelegten Inkubationszeit werden die Proben durch eine vorgegebene Anzahl von Waschgängen von überschüssigem Material befreit.

Im nächsten Arbeitsschritt werden die gebundenen AG mit Peroxidase (POD) markierten AK detektiert. Es bilden sich Sandwich-Komplexe und zwar proportional zum jeweiligen AG-Gehalt der Patientenprobe. Dieser Vorgang wird ebenfalls nach einer determinierten Inkubationszeit mit einigen Waschvorgängen beendet.

Um die Komplexe nun nachweisen zu können, wird in einem dritten Schritt durch Substratzugabe eine Farbreaktion induziert, mit dessen Hilfe die Konzentration photometrisch messbar wird. Das Substrat für diesen Teil ist eine Zusammensetzung aus Ortho-Phenylendiamin und Wasserstoffperoxid. Dieser Vorgang wurde nach einer vorgegebenen Zeit durch eine Stopplösung im exakten Zeittakt beendet. Dem Testkit war entweder eine Stopplösung beigelegt, oder es wurde 1 bis 2, bzw. 2 bis 3 molare Schwefelsäure verwendet. Alternativ konnte je nach Herstellerangaben bei einigen Elisa auch 1 molare Salzsäure benutzt werden.

Dem Stoppvorgang schloss sich eine letzte Inkubationszeit von durchschnittlich 10 Minuten an. Abschließend erfolgte innerhalb von 30 bis 60 Minuten bei 450 oder 492 nm eine photometrische Konzentrationsmessung.

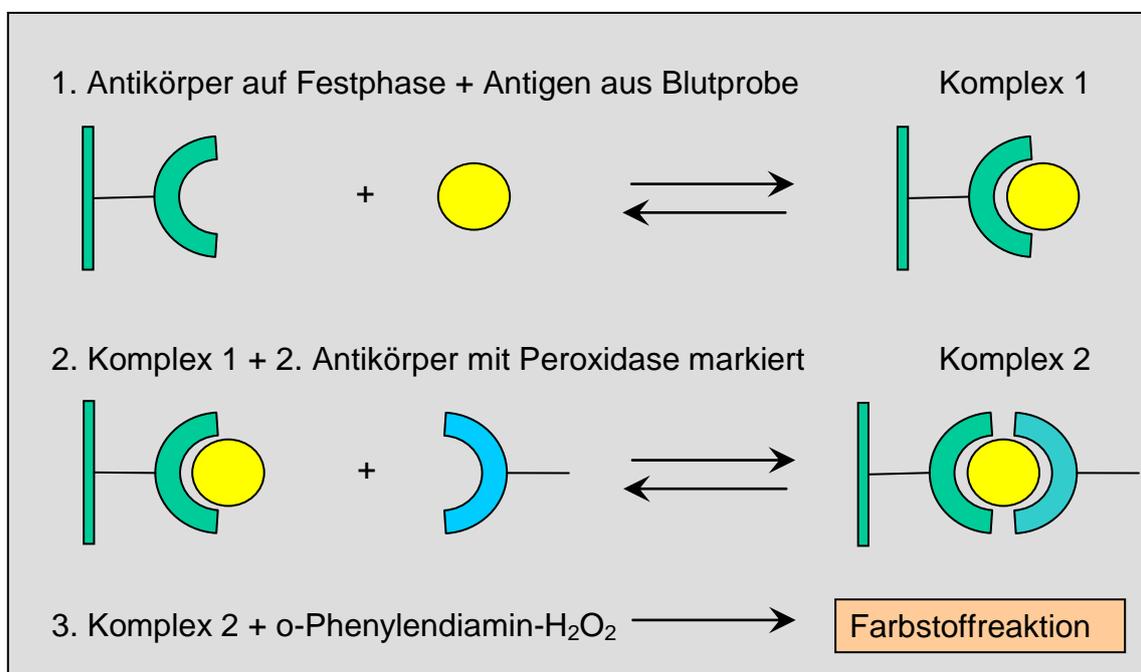


Abbildung 6: Prinzip eines immunologischen ELISA – Testes

Das Prinzip der verwendeten ELISA-Tests unterscheidet sich nur geringfügig, daher werden nicht jeder der sechs Testdurchläufe beschrieben, sondern im Folgenden nur die Unterschiede.

Die wesentlichen Differenzen liegen in der Inkubationszeit, die sich zwischen 15 – 60 Minuten bewegt und der Inkubationstemperatur, die einerseits bei 37°C warmem Wasserbad in der ersten Inkubationsphase und andererseits bei Raumtemperatur unter Lichtabschluss durchgeführt wurde. Die Zahl der Waschvorgänge liegt bei 3 - 5 Durchgängen. Zum Teil wurde bei Raumtemperatur mit einem Rüttler der Firma Heidolph Titramax 100 gearbeitet.

Zur Erstellung einer Eichkurve wurden vier bis sechs vorgegebene Standards mit aufsteigender Konzentration, sowie ein Leerwert mit gemessen. Zur Kontrolle und Minimierung von Messfehlern erfolgten immer Doppelwert-Messungen, aus denen dann ein Mittelwert gebildet wurde.

Im Anhang Seite 97 ist eine Auflistung mit den ELISA-Tests und deren Hersteller aufgeführt.

2.6 Statistische Auswertverfahren

Um die Menge der erhobenen Daten übersichtlich auswerten zu können, wurde bei dieser Arbeit das Programmpaket SPSS genutzt. Mit dessen Hilfe konnten neben Mittelwertverteilungen und Standardabweichungen auch parametrische Tests (z. B. t-Test, Varianzanalyse) oder nichtparametrische Tests genutzt werden (Brosius und Brosius, 1995).

Die Auswertung erfolgte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. Der Test ist dadurch gekennzeichnet, dass er robust gegen Verletzung der Anwendungsvoraussetzung ist und er ermöglicht den Gebrauch von Varianzen, die nicht optimal verteilt sind. Es erfolgten Vergleiche zwischen Probanden- und Patientengruppe für die verschiedenen eingesetzten Maße mit dem t-Test für unabhängige Stichproben sowie Varianzanalysen mit Messwiederholungen für den Vergleich der beiden Gruppen miteinander über die jeweiligen Messzeitpunkte hinweg.

Die erhobenen Daten werden im Folgenden als Mittelwert \pm Standardabweichung deskriptiv dargestellt. Als Signifikanzgrenze wurde durchgängig eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gewählt ($p \leq .05$).

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Daten

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie betrug annähernd 39 Jahre (Mittelwert 38,7 Jahre, Standardabweichung: $sd= 9,38$). Die Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden Studenten, war im Durchschnitt deutlich jünger mit 25 Jahren (Mittelwert 25,2 Jahren, $sd= 1,44$). Bezüglich der Altersverteilung unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander ($T_{(48)}= 6,51$; $p < 0,001$).

Alle Studienteilnehmer sind deutscher Staatsangehörigkeit.

Bezüglich der schulischen Ausbildung gibt es deutliche Gruppenunterschiede. 79% der Patienten haben einen Real- oder Gymnasialabschluss, wohingegen die Kontrollgruppe zu 100% das Abitur absolvierte.

Über die Hälfte der Studienteilnehmer gab an, in einer festen Partnerschaft zu leben (55%). In der Studentengruppe leben 51% in einer eigenen Wohnung und 43% in einer Wohngemeinschaft, zusätzlich ist keiner der Studenten verheiratet. In der Patientengruppe dieser Studie hingegen sind 35% verheiratet.

Die unterschiedlichen Konstellationen sind vermutlich auf den unterschiedlichen Lebensabschnitt der teilnehmenden Personen zurück zu führen, da das Alter und die Lebenssituation der Kontrollgruppe, welche sich ausschließlich aus Studenten zusammensetzt von dem eher älteren berufstätigen Patientenkollektiv differiert.

3.2 Auswertung der Fragebögen

3.2.1 Body Sensation Questionnaire (BSQ)

Bei der Auswertung des Fragebogens werden die angekreuzten Zahlen addiert, wobei das Item „Andere“ nicht mitgerechnet wird. Aus der Summe wird ein Gesamtmittelwert errechnet. Die Mittelwerte dieser Studie werden mit Daten aus der Literatur verglichen und erlauben Vergleiche zwischen der Patientengruppen und „gesunden“ Kontrollgruppen.

Der Mittelwert des BSQ lag bei dieser Studie bei $m=2.58$; (Standardabweichung: $sd= 0,83$).

3.2.2 Agoraphobic Cognitions Questionair (ACQ)

Die Errechnung des Mittelwertes erfolgt auf gleiche Weise wie oben beschrieben. Auch hier wird der letzte Punkt „Andere Gedanken, die hier nicht aufgeführt sind“ bei der Mittelwertbildung außer Acht gelassen. Darüber hinaus kann man mit diesem Test getrennte Werte für Faktoren wie „Körperliche Krisen (KK)“ und „Kontrollverlust (KV)“ errechnen. Typischerweise treten bei Patienten mit Paniksyndrom oder somatoformer Störung vermehrt Ängste vor körperlichen Krisen auf. Im Gegensatz dazu kreisen bei Angstpatienten die Gedanken vornehmlich um Kontrollverluste (KV). Beide Größen sind für den therapeutischen Ansatz wichtig.

Die Auswertung der Patientendaten ergab einen Mittelwert von $m = 1,91$ ($sd = 0,58$).

Der ACQ-Test bezogen auf körperlichen Krisen (KK) ergaben in dieser Studie einen Mittelwert von $m = 1,85$; ($sd = 0,77$).

Betrachtet man die Ängste vor Kontrollverlust (KV), zeigt sich in dieser Studie ein Mittelwert $m= 2,04$ ($sd= 0,84$).

3.2.3 Mobilitäts-Inventar (MI)

Bei dem Mobilitätsinventar werden die Bereiche „Vermeidung allein“ und „Vermeidung in Begleitung“ mit getrennten Mittelwerten berechnet. Der Wert bildet sich aus der Summe der angegebenen Zahlen pro Item geteilt durch die Anzahl der ausgefüllten Items. Das jeweilige letzte Item „Andere“ wird nicht in die Rechnung einbezogen. Wie auch bei den oben genannten Bögen können diese Daten nicht mit der Kontrollgruppe verglichen werden, da der Test dort nicht verwendet wurde. Stattdessen erfolgen Vergleiche mit Literaturdaten.

Der Fragebogenteil Vermeidung in Begleitung zeigte einen Mittelwert von $m = 2,02$; ($sd = 0,74$). Der Abschnitt Vermeidung allein zeigte in dieser Studie einen Mittelwert von $m = 2,50$; ($sd = 0,89$).

3.3 State – Trait – Angstinventar (STAI) – Fragebogen zur Selbstbeschreibung

3.3.1 Angst situativ (State- Angst)

Dieser Test befasst sich mit der Selbstbeschreibung in der aktuellen Situation der Probanden. Zu den Werten können keine Vergleiche mit der Kontrollgruppe gezogen werden, da dieser Fragebogen nicht hinzugezogen wurde.

Der Mittelwert des Patientenkollektivs beträgt $m = 47,66$; ($sd = 5,57$).

3.3.2 Angst allgemein (Trait-Angst)

Bei diesem Test werden Gefühle und Empfindungen im Allgemeinen beschrieben. Die Kontrollgruppe zeigt einen Mittelwert von $m = 36,57$; ($sd = 7,66$), gegenüber der Patientengruppe mit $m = 54,45$; ($sd = 11,01$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit dem t-Test für Mittelwertgleichheit unabhängiger Stichproben. Die Patientengruppe ist signifikant ängstlicher als die Kontrollgruppe ($t = 6,77$; $p < .001$).

3.4 Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE - 16E)

Dieser Fragebogen wurde im Versuchablauf den Patienten dreimal ausgehändigt. Der Mittelwert der Studie zum Messzeitpunkt 1 beträgt $m = 2,10$ ($sd = 1,03$), Messzeitpunkt 2 $m = 2,42$ ($sd = 1,05$) und Messzeitpunkt 3 $m = 1,19$ ($sd = 0,84$).

Betrachtet man die Werteverteilung der unterschiedlichen Gruppen bezogen zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Abbildung 7) wird deutlich, dass die Patientengruppe dieser Studie mit einem deutlich höheren Stressempfinden die Untersuchung beginnen und in der Stresssituation noch mal deutlich ängstlicher reagieren als die Kontrollgruppe. In der anschließenden Entspannungsphase fallen die Werte zwar deutlich ab, liegen aber trotzdem noch über den Werten der Kontrollgruppe zum dritten Messzeitpunkt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen findet sich nur beim ersten Messzeitpunkt ($t=3.52$; $p < .05$). Bei der Varianzanalyse mit Messwertwiederholung finden sich signifikante Haupteffekte zu Lasten der Gruppenzugehörigkeit ($F=38.9$; $p < .001$) sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Haupteffekten Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit ($F=4.21$; $p < .05$).

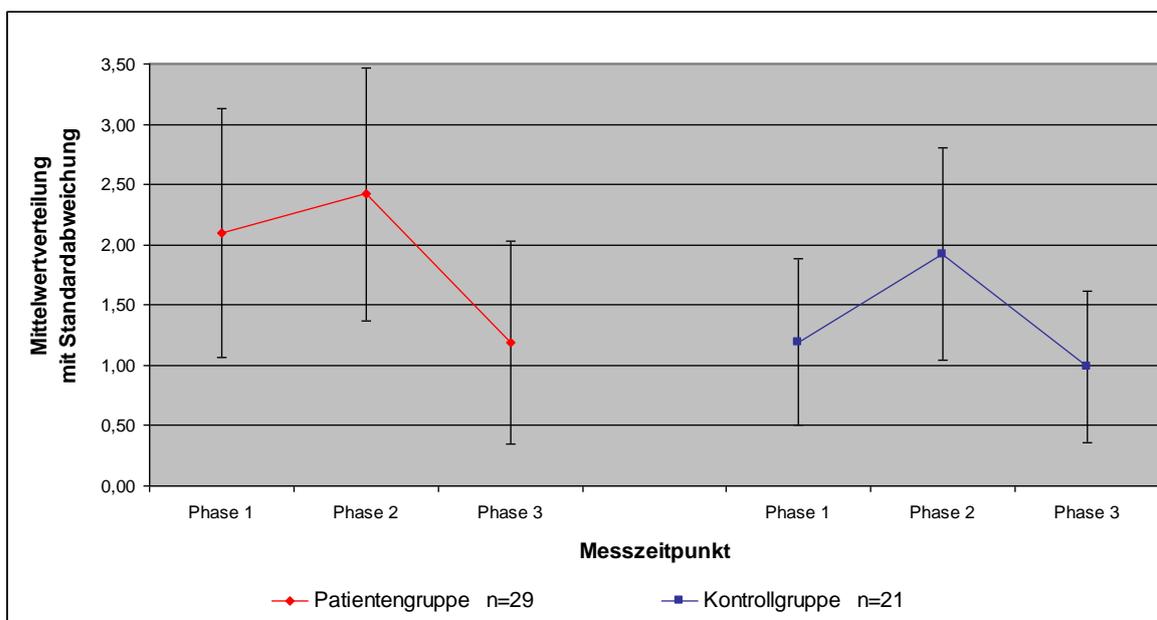


Abbildung 7: Übersicht der Mittelwerte der Gruppen – BSKE – 16E

3.5 Auswertungen der Versuchsprotokolle

3.5.1 MAD

Aus den Parametern des systolischen und diastolischen Blutdruckes wird der mittlere arterielle Druck erhoben:

$$\text{MAD} = \text{RR diast.} + \frac{1}{3} \times (\text{RR diast.} - \text{RR syst.})$$

Mit dessen Hilfe können physische Auswirkungen von Stress messbar gemacht werden. Anhand der Mittelwertverteilung beider Studien wird kein signifikanter Unterschied sichtbar. Die Patientengruppe zeigt anfangs ein höheres Stresserleben. Im weiteren Verlauf steigt der MAD zwar deutlich an, jedoch nicht

so ausgeprägt, wie in der Kontrollgruppe. Nach der Stressphase zeigt sich ein drastischer MAD-Abfall mit stärkerer Ausprägung in der Patientengruppe.

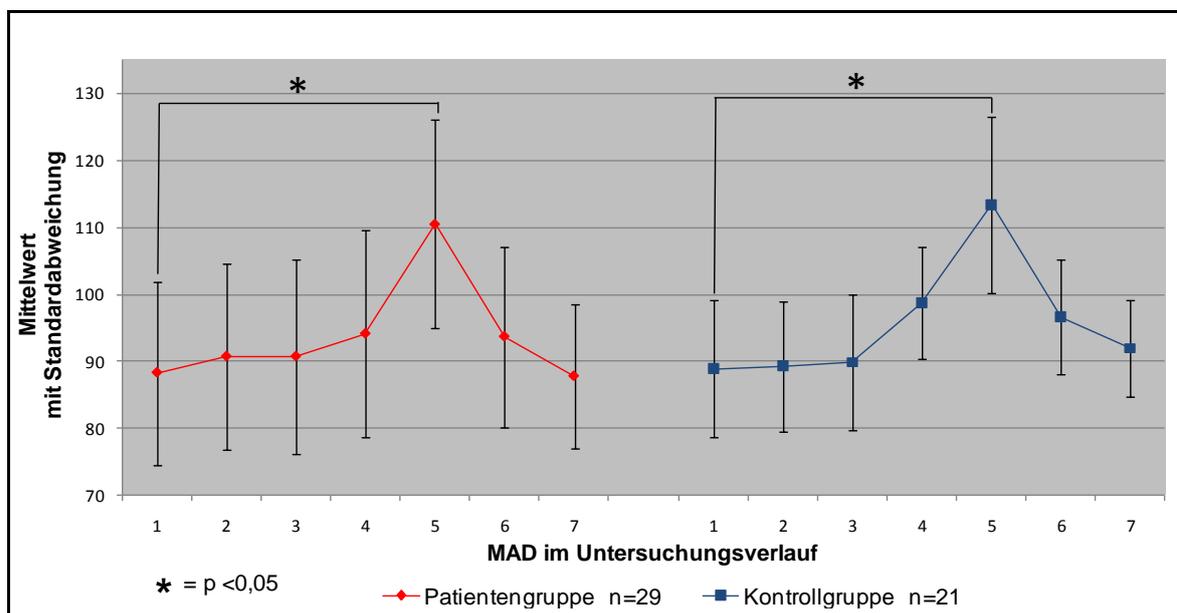


Abbildung 8: Übersicht der Mittelwerte der Gruppen - MAD

Anhand der Daten zeigt sich, dass bei dem t-Test für Mittelwertgleichheit zwischen den Studien kein signifikanter Unterschied besteht, wohl aber über den zeitlichen Verlauf der Studie im Test der Innersubjekteffekte. Es zeigt sich ein Haupteffekt zu Lasten des Messzeitpunktes ($F= 45,07$; $p < .001$). Es stellt sich kein Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit dar ($F= 0,97$; $p > 0,05$).

3.5.2 Puls

Bei diesem Parameter verhält es sich ähnlich, wie beim MAD (Abbildung 9). Die ersten Messdaten zeigen einen deutlich höheren Puls in der Patientengruppe mit einem Maximum in der Redesituation und anschließendem Abfall der Pulskurve.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studien. Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung finden sich signifikante Haupteffekte zu Lasten des Messzeitpunktes ($F= 35,22$; $p < .001$) und ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit ($F= 5,73$; $p < .001$).

Die unten aufgeführte Grafik beschreibt den Verlauf der Pulskurve beider Studien über die sieben Messzeitpunkte hinweg unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen.

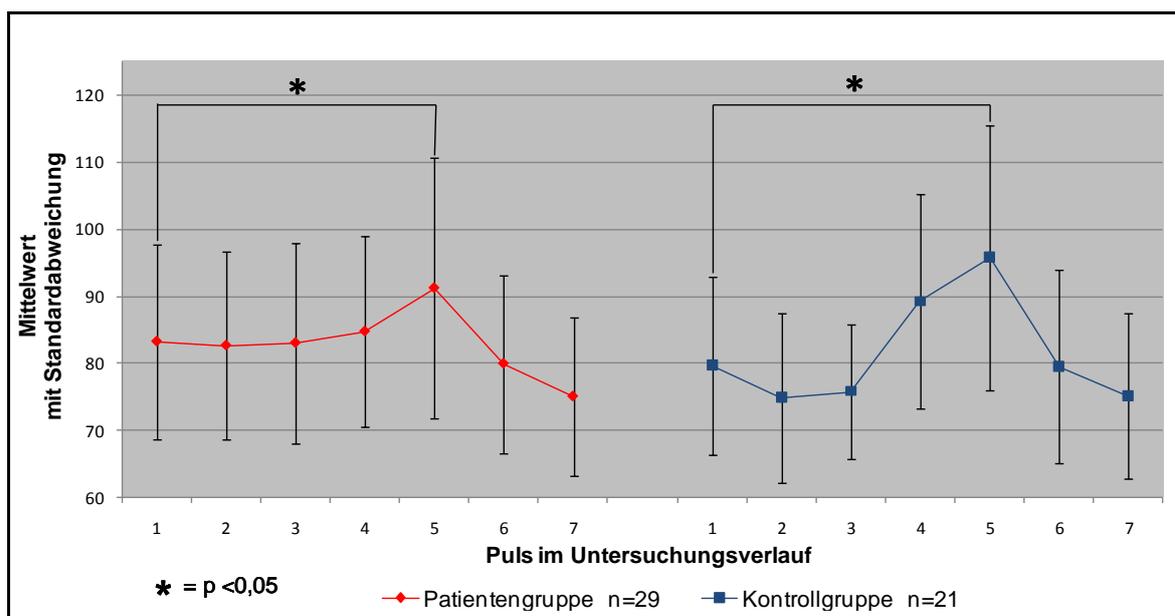


Abbildung 9: Pulsfrequenz im Untersuchungsverlauf der Gruppen

3.6 Plasmatische Gerinnung

3.6.1 Fibrinolyse

3.6.1.1 PAI-1

Betrachtet man den Verlauf der Messzeitpunkte und die Mittelwertverteilungen dieses Parameters, so zeigt sich bei dieser Studie ein hoher Mittelwert zu Beginn der Untersuchung, gefolgt von einem Abfall während der Stressphase und einem weiteren Abfall in der sich anschließenden Ruhephase. Bei der Kontrollgruppe hingegen steigt der ursprüngliche Anfangswert in der Stressphase deutlich an und fällt dann wieder ab. Anhand der Abbildung 10 wird der Unterschied zwischen den Studien dargestellt.

Im T-Test für die Mittelwertgleichheit zeigt sich nur beim ersten Messzeitpunkt, in der Ruhephase, ein signifikanter Gruppenunterschied ($t= 2,26$; $p \leq .05$). Es zeigen sich Haupteffekte zu Lasten der Gruppenzugehörigkeit ($F= 4,01$; $p= .05$). Des Weiteren präsentieren sich Haupteffekte zu Lasten des Messzeitpunktes ($F= 6,28$; $p < 0.01$).

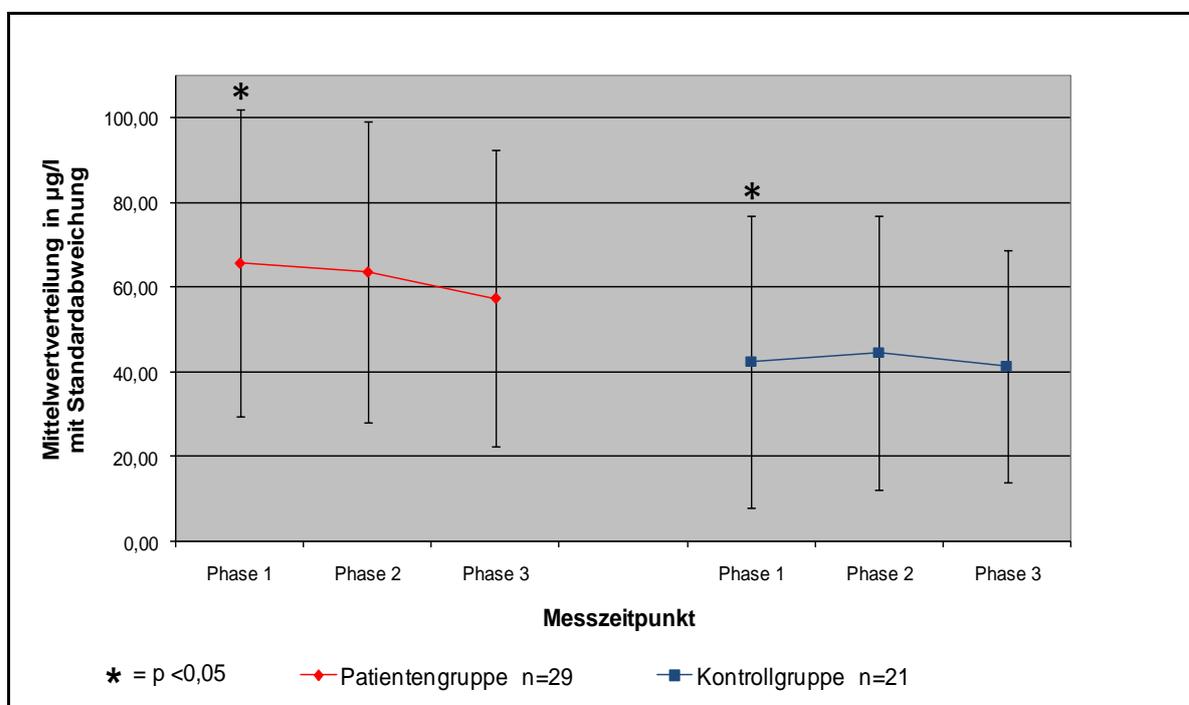


Abbildung 10: Mittelwertverteilung der Gruppen - PAI - 1

3.6.2 Aktivierungsmarker der Gerinnung

3.6.2.1 F1+2

Die Mittelwertverteilung dieses Parameters zeigt einen ähnlichen Verlauf wie bei PAI- 1. In dieser Studie zeigt das Patientenkollektiv einen hohen Anfangswert, der während des Untersuchungsablaufes deutlich abfällt. In der Kontrollgruppe steigt der Mittelwert in Phase 2 an und fällt dann wieder ab (Abbildung 11).

Der höchste Mittelwert in dieser Studie wurde bei dem ersten Messzeitpunkt gemessen, er lag bei 1,61 nmol/l.

Die Ergebnisse dieses Messinstrumentes zeigen einen deutlichen Unterschied zu Lasten der Gruppenzugehörigkeit ($F= 8,55$; $p < .01$).

Der Vergleich der Gruppen in Bezug auf den Messzeitpunkt zeigt bei der ersten und dritten Messung einen signifikanten Unterschied ($t_1= 2,26$; $p < .05$, $t_3= 5,77$; $p < .001$).

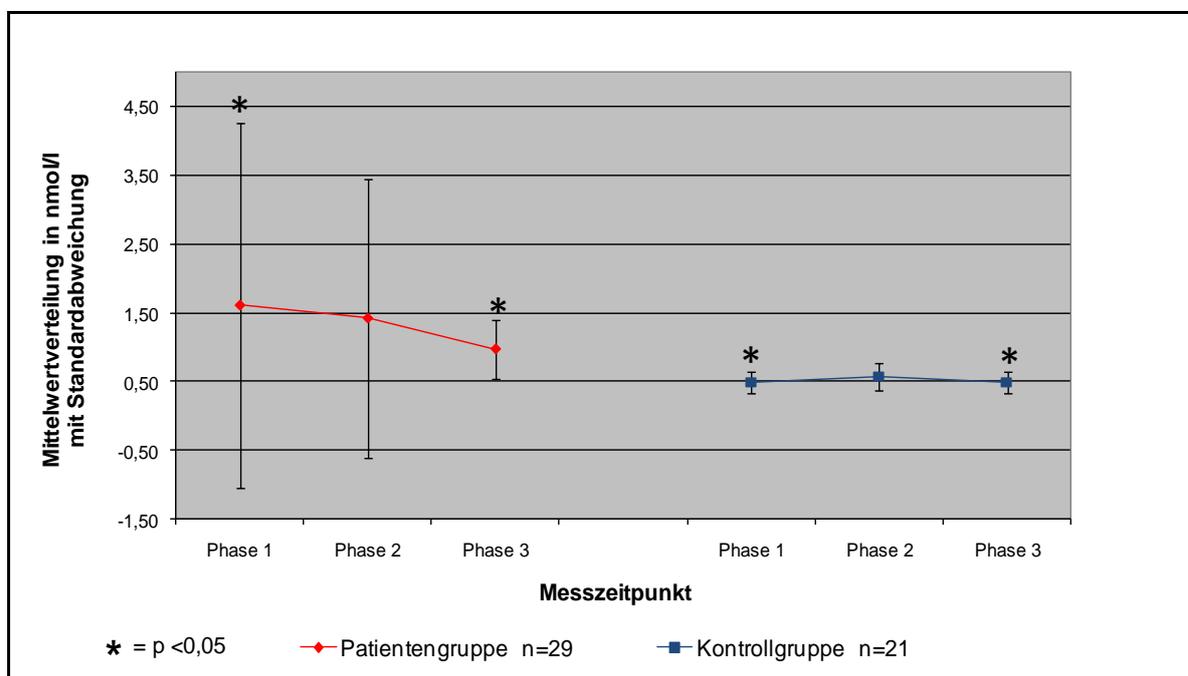


Abbildung 11: Mittelwertverteilung der Gruppen - F1+2

3.6.2.2 TAT

Bei diesem Faktor differieren die Ergebnisse, ebenso wie der Parameterverlauf über die Messzeitpunkte hinweg. Während bei dieser Studie die Mittelwerte der Patientenproben während der Untersuchung stetig ansteigen, zeigt der Verlauf in der Kontrollgruppe zunächst einen Anstieg mit nachfolgendem Abfall des Mittelwertes (Abbildung 12).

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit und den Messzeitpunkt.

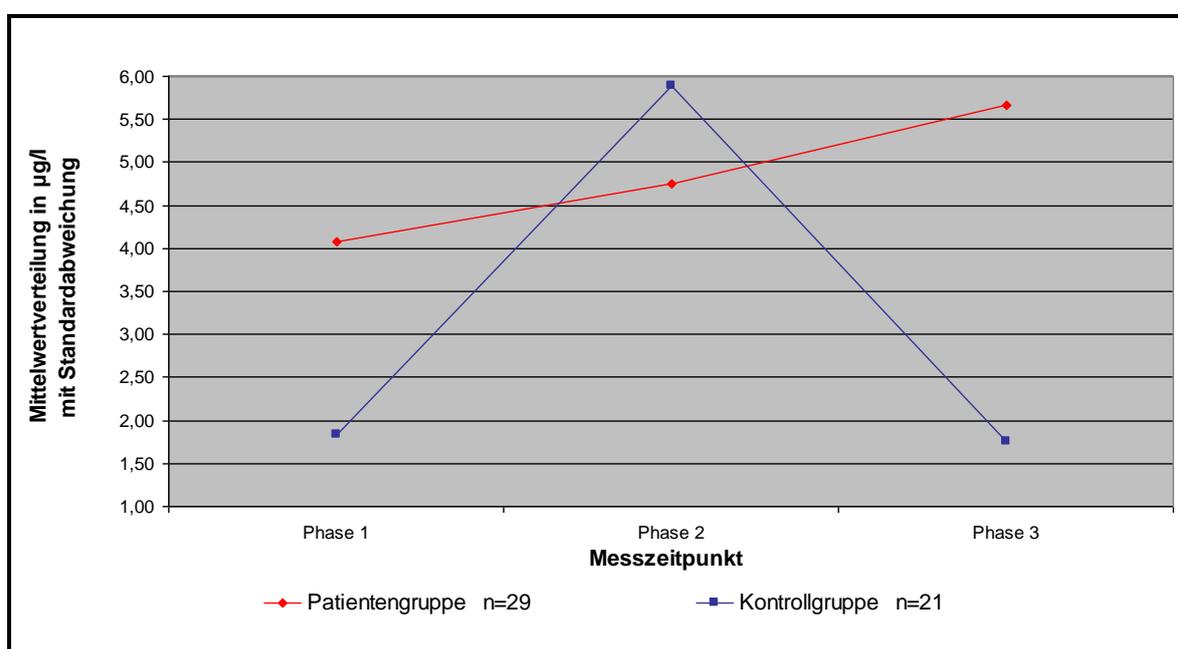


Abbildung 12: Mittelwertverteilung beider Studie – TAT

3.6.2.3 D-Dimer

Bei den D-Dimeren zeigen sich, ähnlich zum TAT, deutliche Unterschiede. In der vorliegenden Studie fällt der Mittelwert während des Versuchablaufes kontinuierlich ab. Abbildung 13 zeigt einen Überblick.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen finden sich bei allen drei Messzeitpunkten ($t_1 = 2,91$; $p < .01$, $t_2 = 3,07$; $p < .01$, $t_3 = 3,28$; $p < .01$).

Außerdem zeigt sich ein Haupteffekt zu Lasten der Gruppenzugehörigkeit ($F = 9,21$; $p < .01$). Es stellt sich kein signifikanter Interaktionseffekt zu Lasten des Messzeitpunktes ($F = 0,88$; $p > .05$) und bezüglich Messzeitpunkt und

Gruppenzugehörigkeit dar ($F= 0,38$; $p>.05$). Der höchst gemessene Mittelwert in dieser Studie lag bei $92,13 \mu\text{g/l}$ in Phase 1. Bei der Vorstudie wurde in Phase 2 ein Wert von $m= 289,622 \mu\text{g/l}$ erhoben.

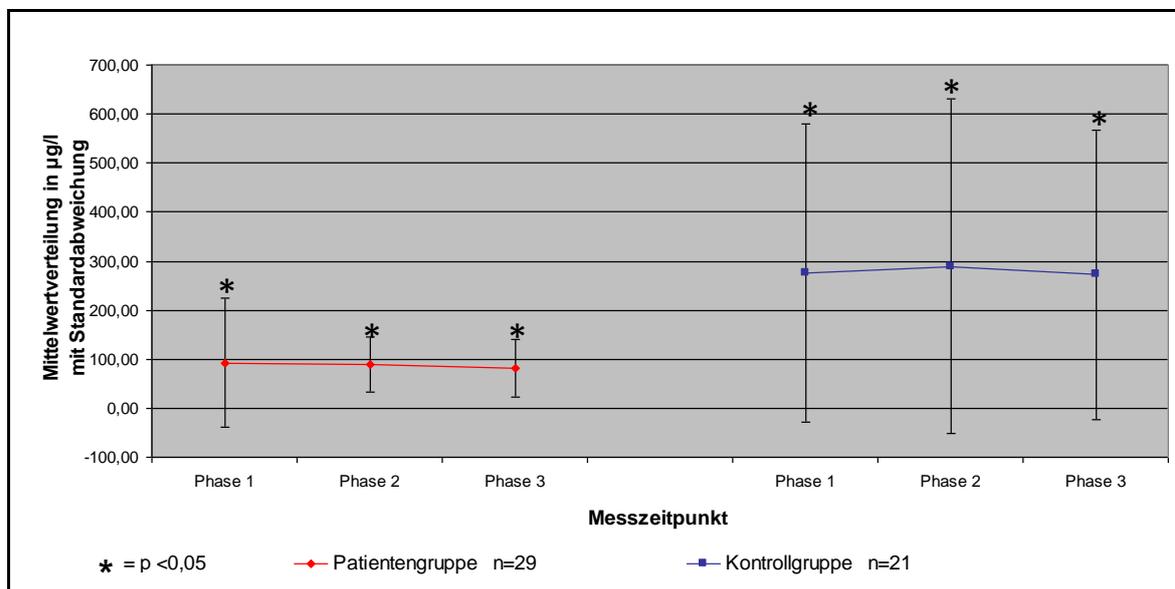


Abbildung 13: Mittelwertverteilung der Gruppen - D-Dimere

3.6.3 Plättchen-Release-Faktoren

3.6.3.1 PF-4

Bei Plättchen-Faktor 4 steigt die Mittelwertverteilung nach Phase 1 an, erreicht bei Phase 2 sein Maximum und fällt anschließend wieder ab. Der zeitliche Verlauf ist in beiden Gruppen unterschiedlich. Dies wird auch statistisch deutlich (Abbildung 14). Im T-Test für unabhängige Stichproben zeigen sich zwischen den Gruppen bei allen drei Messzeitpunkten signifikante Unterschiede: $t_1= 3,84$; $p<.001$, $t_2= 3,31$; $p<.01$, $t_3= 2,68$; $p<.05$. Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigt sich ein Haupteffekt zu Lasten der Gruppenzugehörigkeit $F= 14,88$; $p<. 001$.

Bei den Tests der Innersubjekteffekte zeigte sich weder zum Messzeitpunkt noch in Bezug auf Zeit und Studie ein signifikanter Unterschied.

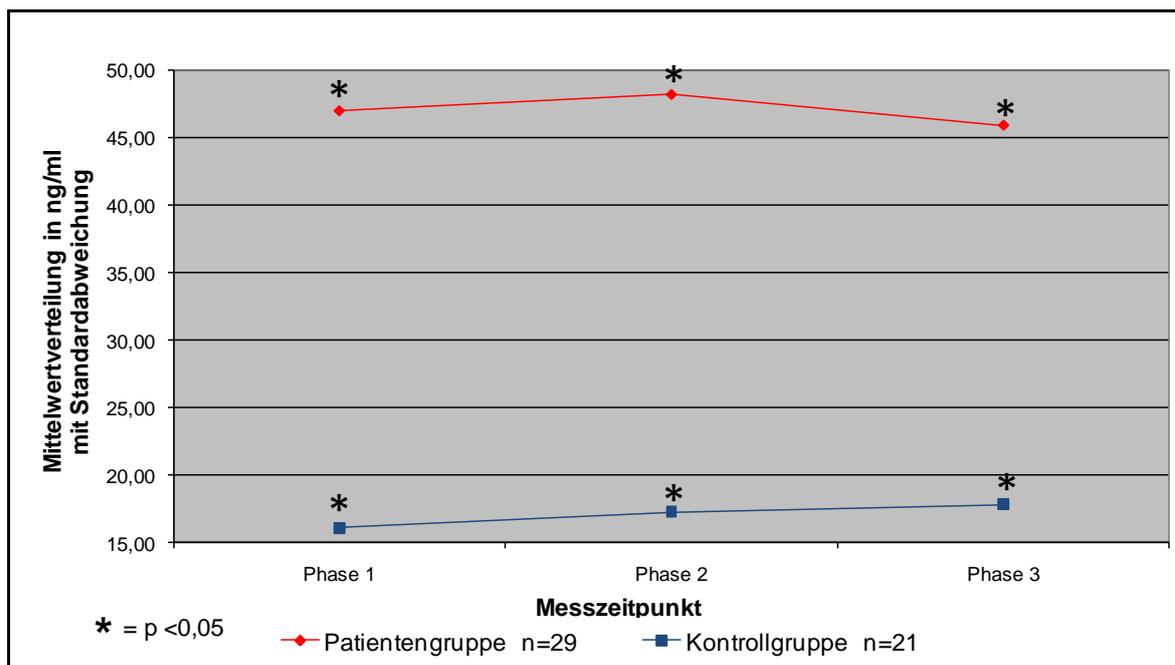


Abbildung 14: Mittelwertverteilung der Gruppen - PF-4

3.6.3.2 β -TG

Bei diesem Wert verhält es sich ähnlich, wie bei PF-4. Die Patientengruppe zeigt bereits bei Phase 1, der Ruhebedingung, einen deutlich höheren Anfangswert, als die Kontrollgruppe. Der Verlauf beschreibt nur einen geringen Anstieg in der Stressphase und fällt in der sich anschließenden Ruhephase wieder ab (Abbildung 15).

Statistisch besteht zwischen den Gruppen zu allen Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied: $t_1 = 2,74$; $p < .01$, $t_2 = 2,21$; $p < .05$, $t_3 = 2,45$; $p < .05$. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigt einen signifikanten Haupteffekt zu Lasten der Gruppenzugehörigkeit $F = 8,20$; $p < .01$.

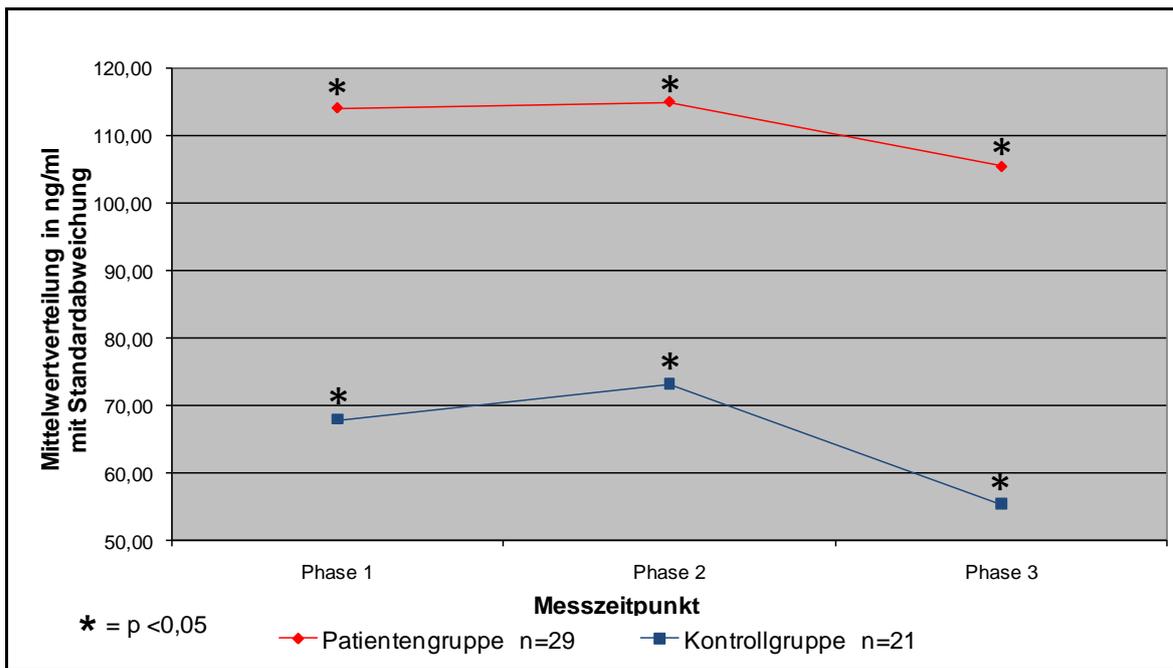


Abbildung 15: Mittelwertverteilung der Gruppen - β -TG

4 Diskussion

4.1 Untersuchungsmethode und Patientenkollektiv

In dieser Studie wurde zur Stressinduktion ein „Public-Speech-Test“ gewählt, der ähnlich wie der Trier Social Stress Test konfiguriert ist. Er gliedert sich in eine Phase der Vorbereitung und einen Test-Zeitraum in der der Betroffene vor einer Jury eine Rede halten muss. Dabei werden Kreislaufparameter erhoben und laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Bei dem Trier Social Stress Test werden zusätzlich Kopfrechenaufgaben gefordert und insbesondere die Veränderungen der Konzentrationen von ACTH, Cortisol, GH und Prolactin ermittelt.

Mit Hilfe dieses Testverfahrens konnte unter standardisierter Bedingung moderater Stress reproduzierbar in einer Laborsituation erzeugt werden. Er ermöglicht so die Stressauswirkungen anhand physiologischer Reaktionen darzustellen (Kirschbaum et al., 1993; Williams et al., 2004). Studien von Mc Nair und Levine bestätigen die deutlich erhöhte Stressinduktion während einer freien Rede (McNair et al., 1982; Levin et al., 1985).

Des Weiteren wurde mit diesem Testverfahren eine tragbare mentale Belastung erzeugt. Nur eine Patientin war in der Redesituation derart überfordert, dass sie keine freie Rede halten konnte. Eine Blutentnahme konnte jedoch durchgeführt werden.

Betrachtet man die untersuchten Patienten dieser Studie, konnte belegt werden, dass es sich bei den untersuchten Patienten um Personen mit vermehrten Ängsten handelt. Denn Vergleiche zu anderen Studien und Literaturdaten zeigen, dass die Patienten in dieser Studie bei den einzelnen Fragebögen vergleichbare Testergebnisse erzielt haben und es sich somit auch um Angstpatienten handelt (Chambless et al., 1989 und 1984; Ehlers und Margraf 1993).

4.2 Fragebögen

Die Ergebnisse der drei AKV-Fragebögen werden zunächst mit Literaturdaten verglichen, da bei der Kontrollgruppe keine AKV-Bögen verwendet wurden.

4.2.1 Body-Sensation-Questionnaire (BSQ)

Der Fragebogen BSQ ermöglicht die Erfassung und Unterscheidung zwischen Patienten- und Kontrollgruppen. Er zeigt statistische Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Angststörung. Diese Studie zeigt einen Mittelwert $m = 2,58$; ($sd = 0,83$). Vergleichsdaten von Chambless und Gracely (1989) bei Panikpatienten ohne Agoraphobie erzielen Mittelwerte von $m = 2,51$ ($sd = 0,70$). Studien von Fleming und Faulk (1989) ergaben Mittelwerte von $m = 2,44$ ($sd = 0,71$) bei Angstpatienten mit Agoraphobie. Betrachtet man Ergebnisse von Kontrollgruppen ohne Angststörung oder anderen psychischer Störungen von Chambless et al. (1984) erreichen diese einen Mittelwert von $m = 1,52$ ($sd = 0,58$). Siehe dazu auch Abbildung 16.

Anhand dieser erhobenen Daten wird deutlich, dass die Patientengruppe dieser Studie durchaus mit anderen Angstpatienten verglichen werden können. Es kann zusätzlich eine klare Abgrenzung zu Personen ohne Angststörung erfolgen.

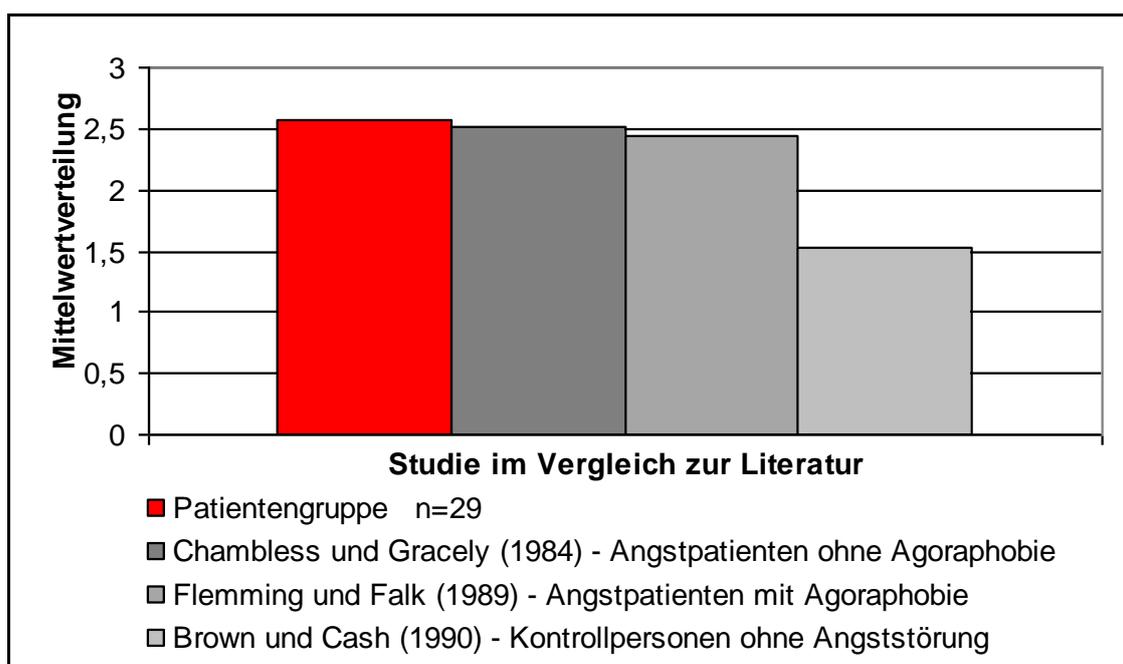


Abbildung 16: Mittelwertverteilung BSQ im Vergleich zur Literatur

4.2.2 Agoraphobic-Cognitions-Questionnaire (ACQ)

Der ACQ Fragebogen, zu angstbezogenen Kognitionen positioniert die Mittelwertverteilung dieser Patientengruppe zwischen Studienergebnisse von „gesunden“ Probanden und Patienten mit Paniksyndromen. Eine klare Abgrenzung ist mit diesem Testverfahren daher nicht möglich. Daten von Chambless et al. (1984) von Patienten mit Paniksyndrom und Agoraphobie zeigten einen Mittelwert $m = 2,32$ ($sd = 0,70$) oder von Fleming und Faulk (1989) bei Angstpatienten ohne Agoraphobie $m = 2,06$ ($sd = 0,49$). Kontrollpersonen ohne Angststörung oder andere psychische Störungen bei Brown und Cash (1990) erreichen $m = 1,63$ ($sd = 0,43$), siehe auch Abbildung 17.

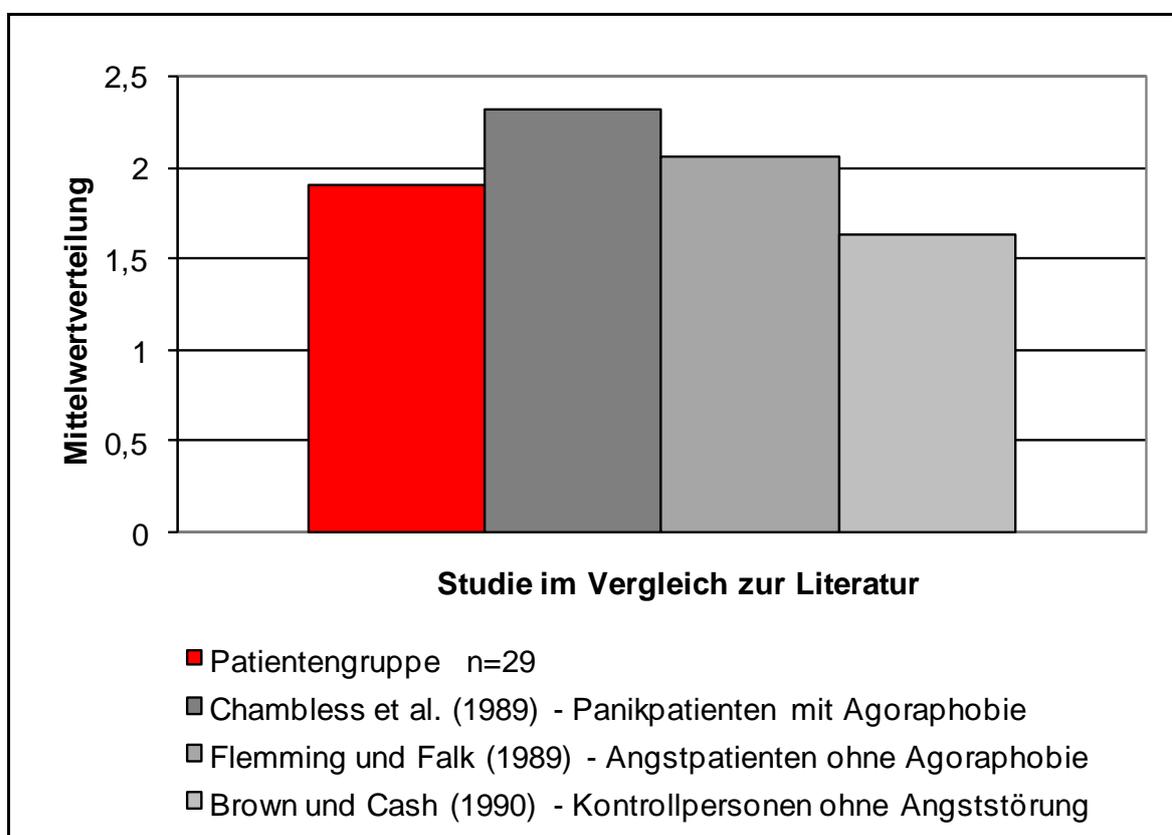


Abbildung 17: Mittelwertverteilung ACQ im Vergleich zur Literatur

Betrachtet man die Mittelwerte bezüglich körperlicher Krisen (KK) mit Literaturdaten von Chambless und Gracely (1989) zeigt sich, dass Angstpatienten dieser Studie vergleichbare Werte von anderen Patienten mit Paniksyndrom erreichen. Mittelwerte in Bezug auf körperliche Krisen von $m = 1,96$ ($sd = 0,72$) bei

Angstpatienten ohne Agoraphobie und $m = 1,92$ ($sd = 0,69$) mit Agoraphobie. Psychosomatische Patienten mit Paniksyndrom zeigten Werte von $m = 1,70$ ($sd = 0,69$). Kontrollgruppen ohne Angststörung oder andere psychische Störungen haben Mittelwerte von $m = 1,05$ ($sd = 0,12$). Vergleicht man die Daten, erkennt man eine Korrelation zwischen diesen Studiendaten und Vergleichsdaten anderer Angstpatienten mit und ohne Agoraphobie in Bezug auf körperliche Krisen.

Bei vorherigen Untersuchungen bezüglich Kontrollverluste (KV) von Chambless und Gracely (1989) bei Angstpatienten ohne Agoraphobie zeigten sich folgende Werte: $m = 2,73$ ($sd = 0,54$) und mit Agoraphobie $m = 2,57$ ($sd = 0,60$). Psychosomatische Patienten mit Paniksyndrom zeigten in Bezug auf Kontrollverlust einen Mittelwert von $m = 2,01$ ($sd = 0,80$). Kontrollgruppen ohne Angststörungen oder anderen psychischen Störungen zeigten einen Mittelwert von $m = 1,33$ ($sd = 0,35$).

Auch hierbei stellt sich eine tendenzielle Zugehörigkeit zur Angstpatientengruppe dar. Die Mittelwerte des Faktors Kontrollverlust in dieser Studie tendieren mehr zu den Daten anderer Untersuchungen mit Angstpatienten mit und ohne Agoraphobie als zu Mittelwerten von Kontrollgruppen ohne Störung.

4.2.3 Mobility Inventory (MI)

Vergleicht man die Ergebnisse des Mobilitäts- Inventars (MI) mit der Literatur, so zeigt sich bezüglich des Fragebogenanteils – Vermeidung in Begleitung – bei Chambless et al (1985) bei Patienten mit Paniksyndrom und Agoraphobie ein Mittelwert von $m = 2,41$ ($sd = 0,70$) und bei Craske et al. (1986) $m = 2,43$ ($sd = 0,87$). Margraf und Ehlers (1991) untersuchten an der Fachklinik Hochsauerland Fredeburg psychosomatische Patienten mit Paniksyndrom, $m = 2,16$ ($sd = 0,90$). Die Kontrollgruppe von Chambless et al. (1985) ohne Panikstörung zeigten Werte von $m = 1,07$ ($sd = 0,08$). Bei der vorliegenden Studie wurde ein Mittelwert von $m = 2,02$; ($sd = 0,74$) ermittelt. Daraus schließt sich eine Zugehörigkeit dieser Patientengruppe zu Vergleichsgruppen mit einer Panikstörung (Abbildung 18).

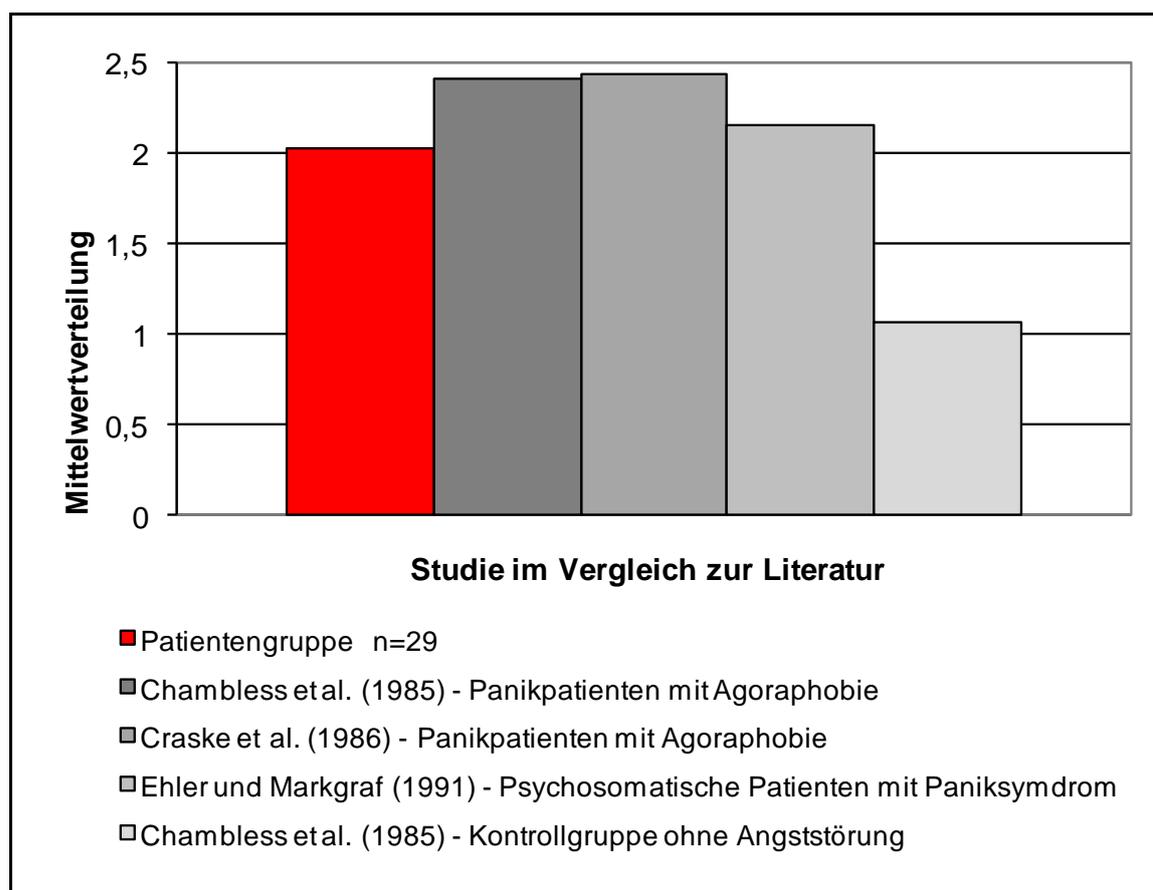


Abbildung 18: Mittelwertverteilung MI im Vergleich zur Literatur.

Bei der Betrachtung – Vermeidung allein - lassen sich gleiche Rückschlüsse ziehen. Der Mittelwert dieser Studie ($m = 2,50$; $sd = 0,89$) ist vergleichbar mit anderen Literaturangaben bei Patienten mit einer Angststörung. Chambless et al. (1985) zeigen Daten von Patienten mit Angststörung und Agoraphobie von $m = 3,30$ ($sd = 0,99$) und bei Craske et al. (1986) $m = 3,54$ ($sd = 0,82$). Bei Ehlers und Margraf (1990) zeigten psychosomatische Patienten mit Paniksyndrom einen Mittelwert von $m = 2,52$ ($sd = 0,98$). Kontrollgruppen ohne Angststörung oder andere psychische Störungen von Chambless et al. (1985) ergaben einen deutlich niedrigeren Mittelwert von $m = 1,25$ ($sd = 0,24$).

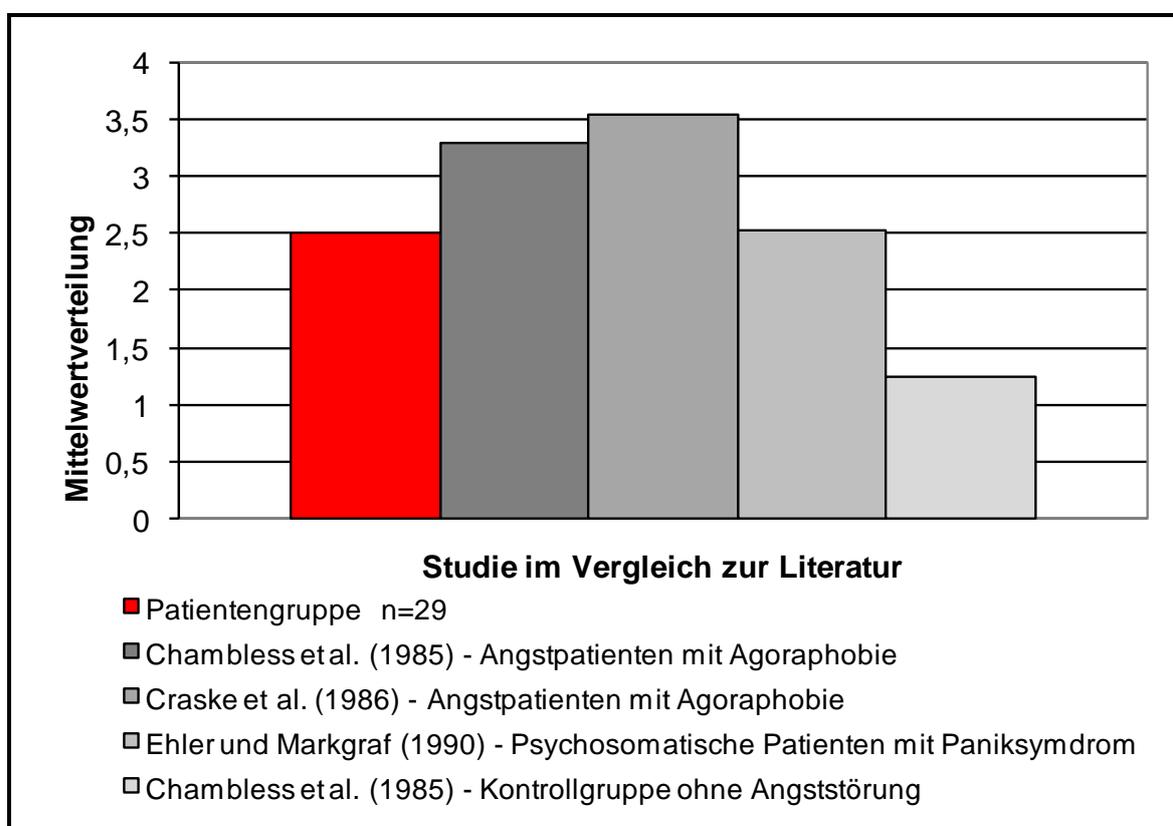


Abbildung 19: Mittelwertverteilung MI- allein im Vergleich zur Literatur.

Beim Fragebogen zur Selbstbeschreibung (STAI) wird auf der einen Seite eine situative Angst und auf der anderen Seite eine generelle Zustandsangst beschrieben. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie mit Literaturdaten verglichen. Bezogen auf die situative Angst (State-Angst) zeigt sich bei Studien der Testwert-Statistik für Eichstichproben von Beltz Test Gesellschaft (1977) ähnlich Testwerte. Es wurden nach einem Zufallsverfahren 2385 Personen

im Alter zwischen 15-60 Jahren der situative Angstfragebogen bearbeitet. Bei Frauen der Altersgruppe 30-59 Jahre zeigte sich ein Mittelwert von $m= 38,07$ ($sd= 10,12$) und bei Männern $m= 37,33$ ($sd= 9,83$). Diese Daten zeigen, dass unsere Patientengruppe deutlich ängstlicher ist, als die Stichprobe der Testgesellschaft.

Gleiche Verfahren wurden mit Hilfe des allgemeinen Angstfragebogens, der Angst als Eigenschaft erfasst (Trait-Angst) durchgeführt. Bei der Stichprobengruppe der 30-59 jährigen ein Mittelwert bei Frauen von $m= 36,85$ ($sd=9,50$) und bei Männern $m= 34,59$ ($sd= 8,92$), (Ehlers und Margraf, 1993) (Abbildung 20).

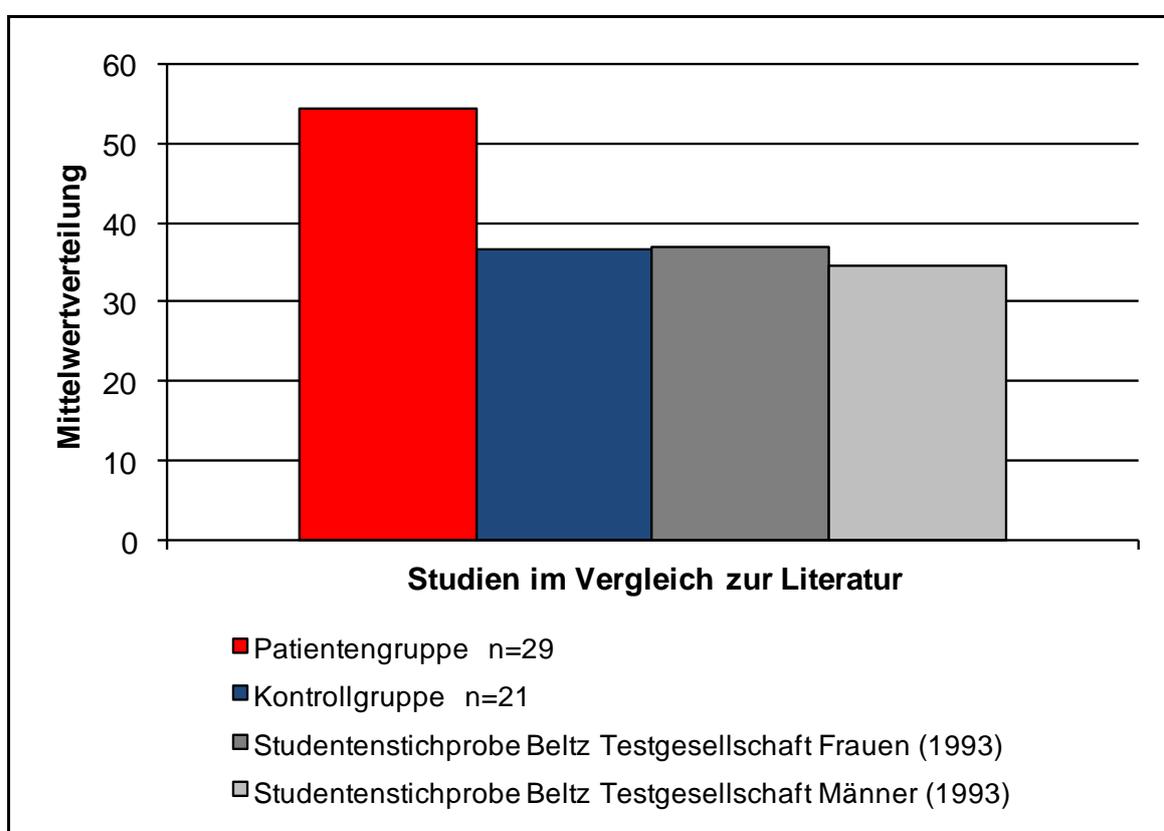


Abbildung 20: Mittelwertverteilung STAI- Angst allgemein

Aufgrund der oben beschriebenen Daten der unterschiedlichen Fragebögen, kann ein Vergleich zu anderen Panikpatienten mit und ohne Agoraphobie erfolgen. Zusätzlich ist ein deutlicher Unterschied zur Kontrollgruppe, die psychisch gesunde Studentenpopulation, zu erkennen.

4.3 Laborparameter

Auf den folgenden Seiten wird nun der Zusammenhang zwischen den Fragebogenergebnissen und den Ergebnissen des laborchemischen Teils hergestellt und im Kontext der Literaturdaten diskutiert.

Wie viele Forscher hat sich auch von Känel et al. (2001) mit gleichen Fragestellungen befasst und sind auch zu dem Ergebnis gekommen, dass sich verschiedene psychische Faktoren auf Koagulation und Fibrinolyse auswirken und somit als Variablen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse Einfluss nehmen (von Känel et al., 2004 und 2005; Cugno et al., 2004; Zgraggen et al., 2005; Spielberger 1972 und 1980; Spielberger et al., 1970; Yamamoto et al., 2002).

Anhand verschiedener Fragebögen wurde die Stressinduktion und die Ängstlichkeit messbar (BSKE - 16E Test und STAI Fragebogen). Es zeigte sich, dass die Patientengruppe dieser Studie mit einem deutlich höheren Stresserleben die Untersuchung beginnt. Diese Aussage wird mit dem deutlich höheren Pulsdurchschnitt bei Untersuchungsbeginn gestützt. Verwendet man diese Messinstrumente als Marker für psychisches und physisches Stresserleben und stellt dann einen Zusammenhang mit den Ergebnissen der Elisa Tests her, so zeigt sich diese Tendenz auch bei drei der vier untersuchten Aktivierungsmarkern der Gerinnung (PAI-1, F 1+2, TAT). Hier kam es bei der ersten Messung zu deutlich erhöhten Anfangswerten. Das gibt Hinweise auf eine höhere Gerinnungsbereitschaft in der Patientengruppe und zwar schon vor Untersuchungsbeginn.

4.3.1 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) hemmt die t-PA Expression und über diesen Mechanismus die Fibrinolyse (Gils et al., 2002). Dadurch steigt das Risiko thrombembolischer Ereignisse. Wie bei den anderen Faktoren auch unterliegt PAI-1 einer circadianen Rhythmik mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden zwischen zwei und sechs Uhr (von Känel et al., 2004; Iversen et al., 2002). Aus diesem Grund wurde der Versuch bei jedem Patienten unter standardisierten Bedingungen durchgeführt mit Beginn jeweils um 8.00 Uhr. Wichtige

Einflussgrößen bei der Bestimmung von PAI-1 sind neben Venenkompression und Stresssituationen zusätzlich auch Alter und Körpergewicht (Kudielka et al., 2004). In Studien von Kluft et al. (1996) und Konkel et al. (1992) zeigte sich, dass es Gerinnungsunterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen gibt, wobei sich die Gerinnung bei Probanden zwischen 20 und 60 Jahren nicht wesentlich unterscheidet (Kluft et al., 1985 und 1996).

In einer Studie von Monagle et al. (2003) wurden Konzentrationsunterschiede des PAI-1 vor und nach einer venösen Stauung bei Kindern und Erwachsenen untersucht. Daraus geht hervor, dass sich unter erhöhtem venösen Druck eine höhere Konzentration an PAI-1 messen lässt, die klinische Relevanz ist jedoch bei Erwachsenen noch stärker ausgeprägt. Monagle führt dies auf entwicklungsbedingte Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen zurück.

In einer anderen Studie von Hevey et al. aus dem Jahr 2000 wurden 11 Herz-Patienten untersucht, die in zwei Gruppen geteilt wurden. Die eine Gruppe wurde in einer Stresssituation und die andere Gruppe in einer entspannten Situation untersucht. Beide Gruppen mussten psychologische Fragebögen ausfüllen, wobei jeweils vor und nach dem Fragebogenverfahren Blut abgenommen wurde. Es zeigte sich, dass die PAI-1-Expression in der Gruppe der entspannten Bedingungen keine Veränderung zeigt. In der Stressgruppe hingegen kam es zu einem signifikanten Anstieg des PAI-1 Wertes (Hevey et al., 2000).

Von Känel und Mitarbeiter haben in einer großen Analyse von über sechzig wissenschaftlichen Artikeln die Auswirkung von Stress auf das Gerinnungssystem untersucht. Es zeigte sich, dass Stress gleichzeitig Koagulation und Fibrinolyse aktiviert, wodurch unter Stress die PAI-1 Konzentration ansteigt. Trotz der zahlreichen Belege zwischen psychischen Faktoren, Blutgerinnung und koronarer Herzkrankheit fehlen gegenwärtig vergleichbare reproduzierbare Studien (von Känel et al., 2001).

Die vorliegende Studie fand heraus, dass die Werte für PAI-1 anfangs deutlich über dem Mittelwert der Kontrollgruppe liegen und während der Untersuchung stetig abfallen. Die Kontrollgruppe zeigt ein Maximum nur während der Stressphase. In der Literatur gibt es keine vergleichbaren Daten zu Untersuchungen von PAI-1 unter standardisierten Bedingungen bei Patienten mit vermehrten Ängsten. Daher könnte eine Erklärungsansatz für diesen

Parameterverlauf so formuliert werden, dass die Patientengruppe schon allein durch die Information über den Test derart gestresst ist, dass sich ihr Gerinnungssystem in einem Dauerstresszustand befinden und daher die Anfangswerte schon deutlich höher liegen und über den zeitlichen Verlauf abfallen. Diese Theorie wird durch Studien von Raikkonen et al. (1996) und Patterson et al. (1995) gestützt. Es zeigt sich, dass dieser Faktor in einer physischen oder psychischen Belastungssituation ansteigt und somit die Fibrinolyse stärker gehemmt wird als unter Ruhebedingungen (Grimaudo et al., 1990; von Känel et al., 2001; Kawano et al., 2000; Biondi et al., 2006; Raikkonen et al., 1996; Kirschbaum et al., 1993; Patterson et al., 1989). Warum der Parameterverlauf dann stetig abfällt ist aus dieser Studie und auch aus Literaturdaten nicht zu erklären (Hevey et al., 2000).

4.3.2 Prothrombinfragmente 1+2 (F 1+2)

Bei Stresssituationen zeigt auch dieser Faktor eine höhere Konzentration und signalisiert damit eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft. Durch die vermehrte Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin wird F1+2 gesteigert freigesetzt und ist mittels ElisA messbar. Verschiede Publikationen zeigen deutliche Konzentrationsanstiege bei Stress, wie z.B. mentale Belastungen oder starke körperliche Anstrengungen und besonders auch bei Patienten mit Neigung zur Hyperkoagulabilität (Fragrin et al., 2008; Takahashi et al., 1992; Jahnke et al., 1999; Plancanica et al., 1994; Grignani et al., 1991). Die Möglichkeiten der Fehlinterpretation sind gering. Die hauptsächliche Fehlerquelle liegt in der präanalytischen in-vitro-Thrombinbildung, z.B. bei erschwerter Blutentnahme. Daher empfehlen einige Autoren (Haeberli et al., 1990; Shi et al., 1989) bei in-vitro Blutentnahmen die Zugabe von Heparin, um einer vorzeitigen Thrombinbildung vorzubeugen. In dieser Studie enthielt das Probenröhrchen CTAD als Antikoagulanzen für die Thrombozytenstabilisierung. Da die Blutentnahme dieser Studie stets unter standardisierten Bedingungen erfolgte (geringe Stauung, keine manuelles Beklopfen der Punktionsstelle et cetera), ist dieser Störfaktor weitestgehend ausgeschlossen.

Die Mittelwertverteilung dieser Studie liegt deutlich über dem Normwert, der in der Literatur zwischen 0,3 und 1,2 ng/l beschrieben wird (Pelzer et al., 1988). Wie bei PAI-1 zeigt auch dieser Parameter im Verlauf der Untersuchung einen steten Abfall. In der Vorstudie wurde ein Maximum zwar während der Stresssituation gemessen, aber dort bewegte sich der Maximalwert noch im Normbereich. Dies ist, neben PAI-1, ein weiterer Hinweis auf die Gerinnungsaktivierung in Stresssituationen, die insbesondere bei Patienten mit vermehrten Ängsten oder einer Somatisierungsstörung schon weit vor dem eigentlichen Untersuchungszeitpunkt vorhanden gewesen sein könnte.

In der Literatur gibt es bisher keine vergleichbaren Daten, die diese große Streuung zwischen den Untersuchungsprobanden erklärt.

In dieser Studie gab es in den drei unterschiedlichen Untersuchungsphasen Streuwerte von 0,72 nmol/l auf 11,60 nmol/l und wieder fallend auf 1,42 nmol/l. Ein anderer Patient zeigt Werte von 10,28 nmol/l auf 2,40 nmol/l und weiter fallend auf 1,59 nmol/l beim letzten Messzeitpunkt. Eine genaue Erklärung für den Parameterverlauf dieser Studie lässt sich mit den aktuellen Literaturdaten nicht abschließend klären.

4.3.3 Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT)

Dieser Parameter unterscheidet sich zur Kontrollgruppe in vielerlei Hinsicht. Der Verlauf des Mittelwertes steigt in dieser Studie stetig an. Das bedeutet, dass es im Versuchsverlauf zu stärkerer Komplexbildung zwischen Thrombin und Antithrombin gekommen ist und weist damit auf eine gesteigerte in-vivo Thrombinbildung hin. Erhöhte TAT-Konzentrationen treten im Zusammenhang mit pathologischen Gefäßverschlüssen und bei einer gesteigerten intravasalen Gerinnung auf (Pelzer et al., 1988; Seitz et al., 1990; Bauer und Weitz 2001). Wallen et al. (1999) bestätigt zudem den Anstieg des Parameters unter mentalem Stress, körperlicher Betätigung (Fahrradergometrie) und durch eine Adrenalininfusion. Die Ergebnisse zeigen die höchste Aktivierung unter der Adrenalininfusion. Durch mentalen Stress steigt die Konzentration von TAT jedoch ebenfalls an (Wallen et al., 1999).

Die Patienten dieser Studie erreichten einen maximalen Mittelwert in Phase 3 von 5,67 $\mu\text{g/l}$ (Normbereich: $<3 \mu\text{g/l}$). Die Kontrollgruppe zeigte in der Stressphase hingegen einen maximalen Mittelwert von 5,89 $\mu\text{g/l}$ (Normbereich: $<3 \mu\text{g/l}$). Die erhöhten Werte der Patientengruppe zu Beginn der Untersuchung gegenüber der Kontrollgruppe können Ausdruck für eine von vornherein gesteigerte Stressempfindung mit stärkerer Gerinnungsaktivierung stehen. Dieser Wert steigt in der Stressphase noch mehr an, fällt jedoch in der erneuten Ruhephase nicht ab, sondern steigt weiter an. In der Kontrollgruppe hingegen steigt der Wert nur einmalig in der Stresssituation an. Wenn man davon ausgeht, dass die Patientengruppe signifikant ängstlicher ist, als die Probandengruppe, und Stress eine verstärkte TAT Bildung bedingt, spiegelt sich dies in dem höheren Mittelwert zum ersten Messzeitpunkt wieder. Auch der weitere Anstieg in der Stressphase belegt die Hypothese. Was man jedoch nicht abschließend klären kann, ist das Ergebnis der Dritten Messung in der Patientengruppe, denn hier steigt der Mittelwert weiter. Da man jedoch aufgrund der erneuten Ruhephase mit dadurch geringerem Stresserleben einen Abfall der Mittelwerte erwarten würde verhält sich dieser Parameter zum 3. Messzeitpunkt nicht hypothesenkonform.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte eine ungeklärte, vereinzelt auftretende stark erhöhte Konzentration von TAT sein. Es zeigten sich nicht reproduzierbare starke Konzentrationsanstiege bei einigen Patienten, für die es keine Erklärung gibt und die in der Literatur nicht weiter untersucht wurden.

4.3.4 D-Dimer

D-Dimere entstehen bei dem Abbau von Fibrinogen durch Plasmin. Die Konzentration der D-Dimer bzw. Fibrinospaltprodukte im Blut spiegelt das Ausmaß der fibrinolytischen Aktivität wieder. Viele Studien zeigen im Zusammenhang mit tiefen Beinvenenthrombosen deutlich erhöhte Werte für D-Dimer, PAI-1 und β -TG (Trilifetti et al., 1997, Ziegler et al., 2004 Kienast et al., 1991; Grimaudo et al., 1992, Barber et al., 2004).

In der vorliegenden Studie zeigte sich über die drei Messzeitpunkte hinweg ein abfallender Konzentrationsverlauf, wobei sich die Werte immer im Normbereich bewegten (0-130 ng/ml laut Testkitt und bis 500 ng/ml nach Angaben von Barthels

et al. 1993). Die Vorstudie mit der Kontrollgruppe zeigte hingegen einen Anstieg in Phase zwei mit nachfolgendem Abfall der Konzentration. Alle drei Messreihen der Patienten siedelten sich deutlich oberhalb der Normgrenze an.

von Känel und Dimsdale zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2003, dass psychosoziale Faktoren das sympathische Nervensystem dahingehend verändern können, dass es zu einer Hyperkoagulabilität kommen kann. Sie bezeichnen einen erhöhten Plasmagehalt an D-Dimer als Marker für akuten und chronischen psychosozialen Stress.

In einer weiteren Studie wurden 691 Arbeitnehmer aus zwei deutschen Firmen rekrutiert und auf einer 4-Punkte Skala befragt, ob sie in der letzten Arbeitswoche Panikgefühle gehabt haben. Die Skala reichte von niemals (1) bis sehr oft (4). Gemessen wurden unter anderem PAI-1 und D-Dimer. Es zeigte sich, dass 96 Personen „oft“ und „sehr oft“ angegeben hatten und bei diesen Probanden die Werte für D-Dimere deutlich höher lagen, als bei den anderen 595 Personen (von Känel et al., 2004).

Weitere Studien untermauern einen Zusammenhang zwischen erhöhten D-Dimer-Werten und dem Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms (Barakett et al., 2004; Krantz et al., 1984).

Die Ergebnisse dieser Studie korrelieren nicht mit der Vorstellung im Sinne der Hypothese. Die These beinhaltet unter anderem, dass ängstlichere Menschen eine höhere Gerinnungsbereitschaft zeigen als normale Personen. In Folge dessen würde man bei der vorliegenden Patientengruppe höhere Mittelwerte erwarten, da Stress die Gerinnungs- und Lysekaskade aktiviert, so dass man aufgrund einer erhöhten Lyseaktivität höhere D-Dimer Konzentrationen erwarten würde. Dies konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden und somit kann kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Ängstlichkeit und den Elisa Ergebnissen bezüglich des D-Dimer Tests gestellt werden. Ein Erklärungsansatz für diese Werte könnte mit der folgenden Theorie begründet werden: die Konzentration der Fibrinolyseprodukte (D-Dimer) ist umso höher, je mehr Fibrin lokal durch Plasmin abgebaut wird (Bauer und Weitz, 2001). Geht man nun davon aus, dass die Patienten unter einem chronischen Stress- und Angstzustand leiden, könnte der Fibrinabbau theoretisch schon soweit fortgeschritten sein, dass in Folge dessen die Fibrinolyseprodukte gar nicht mehr in

der Konzentration vorhanden wären, wie es bei einem akuten oder kurzfristigeren Stresserleben der Fall wäre. In der Literatur findet man bei der Recherche bezüglich D-Dimer und chronischem Stress keine Studien, die sich unter standardisierten Bedingungen mit chronischem Stresserleben bei Angstpatienten und der Auswirkung auf das Gerinnungssystem befassen. Es gibt jedoch zahlreiche Studien die einen Zusammenhang von mentalem und körperlichen Stress bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Lungenfunktionsstörungen und thrombembolischer Ereignisse darstellen (Mustonen et al., 1998; Krantz und Manuck, 1984; Baraket et al., 2004). Zusätzlich gibt es viele Studien zum Thema erhöhter D-Dimer Spiegel nach Traumen, Blutung, Operationen und Tumorkrankheiten (Stein et al., 2004), nicht jedoch psychisches Stresserleben bei Angstpatienten.

Beantwortung der Fragen und Hypothesen aus der Einleitung:

1. Finden sich Unterschiede in der Ausprägung der plasmatischen Gerinnungsaktivierung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit vermehrten Ängsten?

Diese Frage ist positiv zu beantworten. Hypothese 1 ist zu bestätigen, denn diese Studie zeigte unterschiedliche Aktivitäten des Gerinnungssystems bei den gemessenen Parametern. Das anfängliche Aktivitätsniveau der Parameter PAI-1, F 1+2 und TAT bei den Patienten mit vermehrten Ängsten liegt deutlich über der Aktivität der gesunden Kontrollgruppe und zwar schon vor der eigentlichen Stressinduktion. Es zeigen sich jedoch grundlegende Unterschiede zwischen den Studien im Phasenverlauf der verschiedenen Messzeitpunkte. Bei den Angstpatienten zeigt sich bei den Parametern PAI-1 und F 1+2 jedoch ein steter Abfall, wohingegen der Parameter TAT während der Messungen stetig ansteigt. Ein kurvenförmiger Verlauf während der drei Untersuchungszeitpunkte von einem niedrigem Wert in der anfänglichen Ruhephase mit einem deutlichen Anstieg in der Stressphase und anschließendem Abfall des Wertes in der erneuten Ruhesituation konnte in der hier vorliegenden Studie nicht dargestellt werden.

2. Haben Angstpatienten möglicherweise eine stärkere Gerinnungsaktivierung als die Kontrollgruppe?

In dieser Untersuchung zeigten die Parameter PAI-1, F 1+2 und TAT eine höhere Konzentration und somit eine stärkere Aktivierung des Gerinnungssystems. Daher kann man die Frage hierfür mit Ja beantworten. Bei dem Parameter D-Dimere lässt sich die These nicht bestätigen, denn die gesamten Werte der Patientengruppe liegen deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe.

3. Haben Angstpatienten dadurch ein höheres Risiko bezüglich thromboembolischer Prozesse?

Mit dieser Studie kann ein höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse nicht belegt werden. Zwar gibt es in der Literatur viele Studien, die psychischen Erkrankungen und Stress als prädisponierende Faktoren bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und thromboembolischer Prozesse sehen, aber mit den Befunden dieser Studie kann kein fassbarer Zusammenhang zwischen Angstpatienten und thromboembolischen Prozessen dargestellt werden.

5 Zusammenfassung

Mit dieser Studie wurde bei Patienten mit vermehrten Ängsten die Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems im Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv untersucht. Zusätzlich wurde durch eine induzierte mentale Stresssituation die Veränderung der Gerinnungsbereitschaft erfasst, um zu ermitteln, ob Patienten mit vermehrten Ängsten eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft aufweisen. Sollte sich dies bestätigen, könnte sich eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft negativ auf die Hämostase auswirken und einen prädisponierenden Faktor für thrombembolische Ereignisse darstellen.

Die Patientengruppe bestand aus 29 Personen, die an einer Angststörung oder Somatisierungsstörung mit körperbezogenen Ängsten leiden und in der medizinischen Klinik /Bereich Psychosomatik behandelt wurden. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 21 gesunden Studenten zusammen. Um die Ausgangswerte des Angstniveaus zu erhalten, wurden Fragebögen zur Zustandsangst und allgemeinen Angst (STAI und AKV) ausgewertet. Mit Hilfe eines Public-Speech-Tests wurde, nach einer anfänglichen Entspannungsphase, eine mentale Stresssituation induziert, an die sich eine erneute Ruhephase anschloss. Bei jeder Untersuchungsphase wurde die mentale Stressauswirkung mit dem Fragebogen der Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern erhoben (BSKE). Für die Ermittlung der physischen Stressauswirkung wurden Puls und MAD ermittelt.

In den drei Phasen der Untersuchung wurde eine standardisierte Blutentnahme durchgeführt und die Blutproben für die Analyse von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), Prothrombin-Fragmente 1+2 (F1+2), Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT-Komplexe) und D-Dimere verarbeitet und mittels Elisa ausgewertet.

Anhand der Auswertungen der Fragebögen lässt sich sagen, dass die Patienten in dieser Studie mit einem signifikant höheren Angstniveau die Untersuchung beginnen und auch in der Stresssituation deutlich ängstlicher sind als die Kontrollgruppe. Diese Entwicklung spiegelt sich auch zum Teil in der Auswertung von PAI-1, F1+2, TAT und D-Dimere wider. Bei PAI-1 zeigen sich beim ersten

Messzeitpunkt und bei F1+2 beim ersten und dritten Messzeitpunkt signifikante Unterschiede. Bei TAT zeigen sich zwar deutliche Konzentrationsunterschiede in der jeweiligen Gruppe, jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei D-Dimeren wurden zu jedem Messzeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede gemessen.

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die hier untersuchten Patienten erhöhte Konzentrationen bei PAI-1, F1+2 und TAT haben und somit auch eine stärkere Aktivierung des Gerinnungssystems. Es gibt in der Literatur viele Studien, die psychischen Stress als prädisponierenden Faktor für die Entstehung thrombembolischer Prozesse sehen. Diese Studie kann jedoch kein erhöhtes Risiko für thrombembolischer Ereignisse bei Angstpatienten belegen, sondern nur Tendenzen der Beeinflussung des plasmatischen Gerinnungssystems aufweisen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Andren L, Wadenvik H, Kutti J, Hansson L: Stress and platelet activation. *Acta Haem* 70, 302-306 (1983)
- 2 Bachmann F. Plasminogen-plasmin enzyme system. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Haem Thromb*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 275-320 (2001)
- 3 Barakett N, Ouaddour A, Lahidheb D, Smiri Z, Mhenni H, Azzouzi F, Hajlaoui N, Salah O, Fehri W, Rahal N, Haouala H: Role of fibrin D-Dimer in acute coronary syndrom. Prospective study of 22 cases. *Tunis Med* 82 Suppl 1, 132-135 (2004)
- 4 Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ: Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-Dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 35 (6), 1421-1425 (2004)
- 5 Barthels M, von Depka M: *Das Gerinnungskompndium*. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart (2003)
- 6 Bauer KA, Weitz JI: Laboratory markers of coagulation and fibrinolysis. In: Colmann RW; HirshJ, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Haem thromb*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1113-1129 (2001)
- 7 Biondi G, Farrecc S, Mamei G, Marongui F: Is there a hypercoagulable state in military fighter pilots? *Aviat Space Environ Med* 67 (6), 568-571 (1996)
- 8 Bandelow B: *Das Angstbuch. Woher Ängste kommen und wie man sie bekämpfen kann*. Rowohlt, Reinbek (2006)
- 9 Brockhaus-Konversationslexikon, 14. Aufl., Band 1, 634.
- 10 Brosius G., Brosius F: *SPSS. Base system und professional statistics*. International Thomson Publishing, Bonn (1995)
- 11 Brown TA, Cash TF: The phenomenon of nonclinical panic: parameters of panic, fear and avoidance. *J Anx Dis* 4, 15-29 (1990)
- 12 Chambless DL, Caputo GC, Bright P, Gallagher R: Assessment of fear of fear in agoraphobics: the body sensation questionnaire and the agoraphobic cognition questionnaire. *J Consult Clin Psychol* 52, 1090-1097 (1984)

- 13 Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C: The mobility inventory for agoraphobia. *Beh Res Ther* 23, 35-44 (1985)
- 14 Chambless DL, Gracely EJ: Fear of fear and the anxiety disorders. *Cogn Ther Res* 13, 9-20 (1989)
- 15 Chapman DP, Perry GS: Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis* 5, 22 (2008)
- 16 Chapman DP, Perry GS, Strine TW: The vital link between chronic disease and depressive disorders. *P Chronic Dis* 2, 14 (2005)
- 17 Cox B, Swinson R, Kuch K, Reichmann JT: Dimensions of agoraphobia assessed by the mobility inventory. *Behav Res Ther* 31 (4), 427-431 (1993)
- 18 Craske MG, Rachman SJ, Tallman K: Mobility, cognitions and panic. *J Psychopath Beh Ass* 8, 199-210 (1986)
- 19 Cugno M, Mari D, Meroni PL, Gronda E, Vicari F, Frigerio M, Coppola R, Bottasso B, Borghi MO, Gregorini L: Haemostatic and inflammatory biomarker in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *Br J Haematol* 126 (1), 85-92 (2004)
- 20 Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL: The fibrin assay comparison trial (FACT). *Thromb Haemost* 85, 671-680 (2001)
- 21 Dilling H, Moubour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F), Klinische Diagnostische Leitlinien. 3. Aufl., 153-195, Verlag Hans Huber, Bern (1999)
- 22 Douglas R: *Transfusion* 22 (4), 333-336 (1982)
- 23 Droppelmann LF, Mc Nair DM: An experimental analog of public speaking. *J Consult Clin Psychol* 36, 91-96 (1971)
- 24 Ehlers A und Margraf J: Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognition und Vermeidung (AKV). 1. Aufl., Beltz, Weinheim (1993)
- 25 Ehrly AM, Landgraf H, Hessler J, Saeger-Lorenz K: Influence of videofilm induced emotional stress on the flow properties of blood. *Angiology* 39 (4),341-344 (1988)
- 26 Eriksen HR, Ursin H: Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res* 56 (4), 445-448 (2004)

- 27 Flemming B, Faulk A: Discriminating factors in panic disorder with and without agoraphobia. *J Anx Dis* 3, 209-219 (1989)
- 28 Flöttmann HB: Angst-Ursprung und Überwindung. 5.Aufl., Kohlhammer Verlag, Stuttgart (2005)
- 29 Fragin AJ, Kjellgren KI, Rosengren A, Lissner L, Manhem K, Welin C: Depression, anxiety, stress, social interaction and health-related quality of life in men and women with unexplained chest pain. *BMC Public Health* 19 (8), 165 (2008)
- 30 Grignani G, Soffiantino F, Zucchella M, Pachiarini L, Tacconi F, Bonomi E, Pastoris A, Sbaffi A, Fratino P, Tavazzi L: Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 83 (Suppl II), 128-136 (1991)
- 31 Gils A, Stassen JM, Nar H, Kley JT, Wiene W, Ries UJ, Declerck PJ: Characterization and comparative evaluation of a novel pai-1 inhibitor. *Thromb Haemost* 88 (1), 137-143 (2002)
- 32 Grimaudo V, Bachmann F, Hauert J, Christe MA, Kruithof EK: Hypofibrinolysis in patients with a history of idiopathic deep vein thrombosis and /or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 67, 397-397 (1992)
- 33 Grimaudo V, Bachmann F, Kruithof EK: Antigen levels of plasminogen activator inhibitor type 1 in citrate plasma: determination oh the contribution of platelets. *Haemost* 20 (6), 329-33 (1990)
- 34 Grimaudo V, Hauert J, Bachmann F, Kruithof EKO: Diurnal variationb of the fibrinolytik system. *Thromb Haemost* 59 (3), 495-499 (1988)
- 35 Haeberli A: Prothrombin Fragment F1+2. In: Laboratory techniques in thrombosis. A Manual. J Jespersen, RM Bertina, F Haverkate eds. Kluwer Academic Publishers, 217-222, Dordrecht, Boston, London (1990)
- 36 Handin RI, Cohen HJ: Purifikation and binding properties of human platelet factor four. *Biol Chem* 25, 251 (14), 4273-4282 (1976)
- 37 Hevey D, McGee HM, Fitzgerald D, Horgan JH: Acute psychological stress decreases plasma tissue plasminogen activator (tPA) and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 (tPA/PAI-1) complexes in cardiac patients. *Eur J Appl Physiol* 83 (4-5), 344-348 (2000)

- 38 Iversen PO, Groot PD, Hjeltnes N, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM: Impaired circadian variations of haemostatic and fibrinolytic parameters in tetraplegia. *Br J Haematol* 119 (4), 1011-1916 (2002)
- 39 Janke W, Erdmann G, Hüppe M, Debus G: Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE). Institutsbericht, Psychologisches Institut, Würzburg/Berlin (1999)
- 40 Jern C, Widenvik H, Mark H, Hallgren J, Jern S: Haematological changes during acute mental stress. *Br J Haematol* 71, 153-156 (1989)
- 41 Kawano TA, Aoki N, Homori M, Kawano K, Maki A, Kimura M, Yanagisawa A, ohsaki T, Takahashi R, Shiohara T, Ishikawa K, Yoshino H: Mental stress and physical exercise increase platelet-dependent thrombin generation. *Heart Vessels* 15 (6), 280-288 (2000)
- 42 Kienast J, Leppelmann M, van de Loo J: Hämostasefaktoren und koronare Herzkrankheit. Fibrinogen, Faktor VII und Plasminogenaktivator- Inhibitor. *Hämost* 11, 172-188 (1991)
- 43 Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH: The „Trier Social Tress Test“- a toll for investigating psychobiological stress reponses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28 (1-2), 76-81 (1993)
- 44 Kluft C, Lansink M: Effekt of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 78, 315-326 (1997)
- 45 Kluft C, Meijer P: Blood collection and handling procedures for accessment of plasminogen activators and inhibitors (Leiden fribrinolysis workshop) *Fibrinolysis* 10 (2), 171-179 (1996)
- 46 Kluft C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH: Daytime fluctuations in blodd of tissue-Type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb Haemost* 59 (2), 329-332 (1988)
- 47 Konkel BA, Schuster SJ, Kelly MD, Harjes K, Hassett DE, Tavassoli M: Plasminogen activator inhibitor-1 messenger rna expression is induced in rat hepatocytes in vivo by dexamethasone. *Blood* 15, 79 (10), 2636-2642 (1992)
- 48 Krantz DS, Manuck SB: Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. *Psychol Bull* 96, 435-464 (1984)

- 49 Kudielka BM, Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C: 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 (2004)
- 50 Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG, Info 7, 1 (2003)
- 51 Lachmann PJ. Biological functions of the complement systems. *Biochem Soc Trans* 18 (6), 1143-1145 (1990)
- 52 Larsson PT, Hjemdahl P, Olsson G, Egberg N, Hornstra G: The effects of mental stress induced by a colour word conflict test or 3 h infusion of placebo or adrenaline on platelet function in vivo were studied in 16 healthy male volunteers. *Cardiologia* 44 (11), 997-999 (1990)
- 53 Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: Das State-Trait-Angstinventar: Theoretische Grundlagen und Handanweisung, 1. Aufl., 22-31, Beltz, Weinheim (1981)
- 54 Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A: International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet* 371 (9623), 1513-1518 (2008)
- 55 Lazarus R: Emotion and adaption. Oxford University Press, London (1991)
- 56 Levine SP, MD, Towell BL, MD, Suarez AM, MD, Knieriem LK, BS, Harris MM, BS, George JN, MD: Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation* 71 (6), 1129-1134 (1985)
- 57 Lin E, Goering PN, Lesage A, Streinert DL: Epidemiologic assessment of overmet need in mental health care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32, 355-362 (1979)
- 58 Lipper S, Mc Nair DM: Simulated public speaking and anxiety. *J Exp Res Pers* 6, 237-240 (1972)
- 59 Loskutoff DJ, Swadey M, Mimuro J: Type 1 plamonigen activator inhibitor. *Progr Hemost Thromb* 9, 87-115 (1989)
- 60 Lowe GD, Rumley A, Sweetnam PM, Yarnell JW, Rumley J: Fibrin-D-Dimer, markers of coagulation activation and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 86 (3), 822-827 (2001)
- 61 Margraf J, Heidmeier K, Sporkel H: Psychologic disorder in internal medicine- psychosomatic patients. *Nervenarzt* 61 (11), 658-666 (1990)

- 62 Margraf J, Schneider S, Ehlers A (Hrsg.): Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen (DIPS). Springer, Berlin (1990)
- 63 Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanisms. *Psychosom Med* 53, 525-532 (1991)
- 64 Masoud M, Sarig G, Brenner B, Jacob G: Orthrostatic hypercoagulability: a novel physiological mechanism to activate the coagulation system. *Hypertension* 51 (6), 1545-1551 (2008)
- 65 Mc Nair DM, Frankenthaler LM, Czerlinsky T, White TW, Sasson S, Fisher S: Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. *Psychopharmacology* 77, 7-10 (1982)
- 66 Messmore HL, Walenga JM, Fareed J: Molecular markers of platelet activation. *Sem Thromb Haemost* 10, 264-269 (1984)
- 67 Mogg K, Bradley BP. A cognitive-emotional analysis of anxiety. *Behav Res Ther* 36 (9), 809-848 (1998)
- 68 Monagle P, Chan AK, Albisetti M, Vegh P, Andrew M, Mitchell L: Fibrinolytic system in adolescents: response to venous occlusion stress tests. *Pediatr Res* 53 (2), 333-337 (2003)
- 69 Murray CJL, Lopez AD (1996): The global burden of disease. *Global Burden of Disease and Injury Series*. Harvard University Press (1996)
- 70 Mustonnen P, Lepäntalo M, Lassila R: Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (2), 244-249 (1998)
- 71 NCCLS: www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/laboratory_general_october2006_changes.doc (1998)
- 72 Noyes R Jr: The comorbidity and mortality of panic disorder. *Psychiatr Med* 8(2), 41-66 (1990)
- 73 Paques EP, Heimburger N: Das Fibrinolytische System. *Hämostaseologie* 6, 139-147 (1986)
- 74 Patel V, Sartorius N: From science to action: the Lancet Series of Global Mental Health. *Curr Opin Psychiatry* 21 (2), 109-113 (2008)
- 75 Patterson SM, Krantz DS, Gottdiener JS, Hecht G, Vargot S, Goldstein DS: Prothrombotic effects of environment stress: changes in platelet function, hematocrit, and total plasma protein. *Psychosom Med* 57 (6), 592-599 (1995)

- 76 Patterson SM, Zakowski SG, Cohen L, Wollman K, Baum A. Altered platelet function during mental stress and adrenaline infusion in humans; evidence for an increased aggregability in vivo as measured by filtraegometry. *Clin Sci* 76 (4), 369-376 (1989)
- 77 Pelzer H, Schwarz A, Heimbürger N: Determination of human thrombin-antithrombin-III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost* 59, 101-106 (1988)
- 78 Pelzer H, Schwarz A, Stüber W: Determination of human prothrombin activation fragment 1+2 in plasma with an antibody against a synthetic peptid. *Thromb Haemost* 65, 153-159 (1991)
- 79 Placanica G, Migliau G, Nasso G, Rosso R, Tallarico D: Psychological stress and platelet activation: differences in platelet reactivity in health men during active and passive stressors. *Health Psychol* 13 (1), 34-38 (1994)
- 80 Raikkonen K, Lassila R, Keltikangas-Järvinen L, Hautanen A: Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (3), 363-367 (1996)
- 81 Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Seeman T, Jackson SA, Ni H: Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 167 (2), 174-181 (2007)
- 82 Ripke A: Experimentelle Studie zur Thrombozytenaktivierung durch psychisch induzierten Stress bei Patienten mit vermehrten Ängsten. Inaug. Diss. Med. Fak. (2006)
- 83 Rapee RM, Litwin EM, Barlow DH: Impact of life events on subjects with panic disorder and on comparison subjects. *Am J Psychiatry* 147 (5), 640-644 (1990)
- 84 Renz-Polster H, Braun J: Basislehrbuch Innere Medizin. 2. Aufl., 308-309, Urban und Fischer, München/Jena (2001)
- 85 Rosen JB, Schulkin J: From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 105 (2), 325-350 (1998)
- 86 Salkovskis PM, Clark DM, Hackmann A, Wells A, Gelder MG: An experimental investigation of the role of safety-seeking behaviours in the maintenance of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 37 (6), 559-574 (1990)

- 87 Schmidbauer W: Lebensgefühl Angst. 1. Auflage, Herder, Frankfurt (2005)
- 88 Seitz R, Egbring R: Diagnostische Erfassung einer Aktivierung des Gerinnungssystems durch Messung der Antithrombin-III-Komplexe. In Bruhn, HD. 6. Kongreß der Gesellschaft für Thrombose – und Hämostaseforschung, 109-116, Schattauer, Stuttgart (1990)
- 89 Selye H: Stress, Bewältigung und Lebensgewinn. 1. Aufl., 97-117, Piper, München (1974)
- 90 Shi Q, Ruiz JA, Perez LM: Detection of thrombin activation with a two-side enzyme immunoassay for the fragment F1.2. *Thromb Haemost* 62, 165 (1989)
- 91 Spielberger CD: Anxiety as an emotional state. In Spielberger CD (Hrsg.), *Anxiety: Current trends in theory and research*. Band 1., Academic Press, New York (1972)
- 92 Spielberger CD: Anxiety: State-Trait process. In CD Spielberger and IG Sarason (Hrsg.), *Stress and anxiety*. Band 1, Hemisphere/Wiley, Washington (1975)
- 93 Spielberger CD: Test Anxiety Inventory ("Test Attitude Inventory"), Consulting Psychologists Press, Palo Alto, Californien (1980)
- 94 Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, Consulting Psychologists Press, Palo Alto, Californien (1970)
- 95 Strauss W, Cella G, Myers C, Sasahara AA: Serial determinations of PF-4 and β -TG: comparisons between multiple venipunctures vs catheter infusion systems. *Thromb Haemost* 59 (3), 491-494 (1988)
- 96 Strike PC, Streptoe A: Psychological factors in the development of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 46, 337-347 (2004)
- 97 Takahashi H, Wada K, Niwano H, Shibata A: Comparison of prothrombin fragment 1+2 with disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 3 (6), 813-818 (1992)
- 98 Tunner W, Oelkers C, Lutzenberger W, Birnbaumer N: Avoidance learning in a social situation-extinction resistance and defense reaction under stress. A pilot study. *Arch Psychol* 129 (3), 195-211 (1977)

- 99 Teitel JM, Bauer KA, Lau HK, Rosenberg RD: Studies of the prothrombin activation pathway utilizing radioimmunoassays for the F1+2 fragment and the thrombin-antithrombin complex. *Blood* 59 (5), 1086-1097 (1982)
- 100 Trifiletti A, Scamardi R, Pizzoleo MA, Soraci S, Nevoso A, Bagnato L, Barbera N: Haemostatic changes in patients with deep vein thrombosis. *Panminerva Med* 39 (1), 21-23 (1997)
- 101 Ursin H, Eriksen HR: Cognitive activation theory of stress, sensitization and common health complaints. *Ann N Y Acad Sci* 1113, 304-310 (2007)
- 102 Ursin H, Eriksen HR: The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology* 29 (5), 567-592 (2004)
- 103 Valet G, Valet M, Tschörpe D, Gabriel H, Rothe G, Kellermann W, Kahle H: White cell and thrombocyte disorders. *Ann N Y Acad Sci* 20 (677), 233-251 (1993)
- 104 Van Diest R, Hamulyak K, Kop WJ, van Zandvoort C, Appels A: Diurnal variations in coagulation and fibrinolysis in vital exhaustion. *Psychosom Med* 64 (5), 787-792 (2002)
- 105 Vester F: *Phänomen Stress*. 17. Auflage, 15-24, Deutscher Taschenbuch Verlag, München (2000)
- 106 von Känel R, Dimsdale JE: Fibrin D-Dimer: a marker of psychosocial distress and its implications for research in stress-related coronary artery disease. *Clin Cardiol* 26 (4), 164-168 (2003)
- 107 von Känel R, Kudielka BM, Abd-el-Razik A, Gander ML, Frey K, Fischer JE: Relationship between overnight neuroendocrine activity and morning haemostasis in working. *Clin Sci* 197 (1), 89-95 (2004)
- 108 von Känel R, Dimsdale JE, Adler KA, Patterson TL, Mills PJ, Grant I: Effects of depressive symptoms and anxiety on haemostatic responses to acute mental stress and recovery in the elderly. *Psych Res* 126 (3), 253-264 (2004)
- 109 von Känel R, Kudielka BM, Schulze R, Gander ML, Fischer JE: Hypercoagulability in working men and women with high levels of panic-like anxiety. *Psychother Psychosom* 73 (6), 353-360 (2004)
- 110 von Känel R, Mills PJ, Fainmann C, Dimsdale JE: Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a

- biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 63 (4), 531-544 (2001)
- 111 von Känel R, Kudielka BM, Preckel D, Hanebuth D, Herrmann-Lingen C, Frey K, Fischer JE: Opposite effect of negative and positive affect on stress procoagulant reactivity. *Physiol Behav* 15; 86 (1-2), 61-68 (2005)
- 112 Walenga JM, Fareed J, Hoppenstaedt D: Laboratory application of radioimmunoassay in the quantitation of molecular markers of haemostatic activation. *Sem Thromb Hemost*, 294-305 (1984)
- 113 Wallen NH, Goodall AH, Li N, Hjemdahl P: Activation of haemostasis by exercise, mental stress and adrenaline: effects on platelet sensitivity to thrombin and thrombin generation. *Clin Sci* 97 (1), 27-35 (1999)
- 114 Walz DA: Platelet proteins as molecular markers for the activation process. *Sem Thromb Hemost* 10, 270-279 (1984)
- 115 Weber A, Hohlfeld T, Schrör K: Pharmakologie der Blutgerinnung. *Biospectrum* 01/06, Jg. 12 (2006)
- 116 Williams RA, Hagerty BM, Brooks G: Trier Social Stress Test: a method for use in nursing research. *Nurs Res* 53 (4), 277-280 (2004)
- 117 Winther K, Hillegas W, Tofler GH, Jimenez A, Brezinski DA, Schafer AI, Loscalzo J, Williams GH, Muller JE: Effects of platelet aggregation and fibrinolytic activity during upright posture and exercise in healthy men. *Am J Cardiol* 70, 1051-1055 (1992)
- 118 Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y: Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12 (4), 229-236 (2001)
- 119 Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, Loskutoff DJ, Saito H: Plasminogen-activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 99 (2), 890-895 (2002)
- 120 Zraggen L, Fischer JE, Mischler K, Preckel D, Kudielka BM, von Känel: Relationship between hemoconcentration and blood coagulation responses to acute mental stress. *Thromb Res* 115 (3), 175-183 (2005)
- 121 Ziegler T, Murzik M, Schau A, Winkler C, Funfstuck R: Interpretation of increased D-Dimer values. *Haemostaseologie* 24 (2), 144-146 (2004)

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosintriphosphat
AT 3	Antithrombin 3
ACQ	Agoraphobic – Cognitions – Questionnaire
AKV	Angst, Kongnitionen und Vermeidung
β – TG	Beta – Thromboglobulin
BPB	Basic Platelet Protein
BSKE-16 E	Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern
BSQ	Body – Sensation – Questionnaire
D-Dimer	Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte
DSM IV	Diagnostik an Statistical Manual of Mental Disorders
ElisA	Enzyme-Linked – Immunosorbent – Assay
F 1+2	Prothrombinfragment 1+2
FSP	Fibrinspaltprodukte
FdGP	Fibrin-Degradationsprodukt
FgGP	Fibrinogen-Degradationsprodukt
Hfr	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
MI	Mobility Inventory
MIB	Mobility Inventory in Begleitung
MIA	Mobility Inventory Alleine
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
OPD	Ortho – Phenylendioxid
PAI – 1	Plasminogen – Aktivator – Inhibitor – 1
PF – 4	Plättchenfaktor 4
POD	Peroxidase
RR	Blutdruck nach Riva – Rocci

STAI	State – Trait – Angstinventar
Serpine	Serinproteinaseinhibitor
T – PA	tissue – Plasminogen Aktivator
TAT	Thrombin – Antithrombin – Komplex
VP	Vitalparameter

7.2 Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT PHOBISCHE STÖRUNG NACH ICD-10, F 40.....	11
ABBILDUNG 2: ÜBERSICHT ANDERE ANGSTSTÖRUNG ICD 10, F 41	12
ABBILDUNG 3: ÜBERSICHT DER GERINNUNGSKASKADE AUS LABOKLIN AKTUELL (2003). 17	
ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT DER FIBRINOLYSEILDUNG. MODIFIZIERTE ABBILDUNG AUS BASISLEHRBUCH INNERE MEDIZIN RENZ-POLSTER UND BRAUN (2001).....	18
ABBILDUNG 5: ÜBERSICHT ZEITVERLAUF DER UNTERSUCHUNG	33
ABBILDUNG 7: ÜBERSICHT DER MITTELWERTE DER GRUPPEN – BSKE – 16E	42
ABBILDUNG 8: ÜBERSICHT DER MITTELWERTE DER GRUPPEN - MAD.....	43
ABBILDUNG 9: PULSFREQUENZ IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF DER GRUPPEN.....	44
ABBILDUNG 10: MITTELWERTVERTEILUNG DER GRUPPEN - PAI - 1	45
ABBILDUNG 11: MITTELWERTVERTEILUNG DER GRUPPEN - F1+2	46
ABBILDUNG 12: MITTELWERTVERTEILUNG BEIDER STUDIE – TAT	47
ABBILDUNG 13: MITTELWERTVERTEILUNG DER GRUPPEN - D-DIMERE	48
ABBILDUNG 14: MITTELWERTVERTEILUNG DER GRUPPEN - PF-4.....	49
ABBILDUNG 15: MITTELWERTVERTEILUNG DER GRUPPEN - β -TG.....	50
ABBILDUNG 16: MITTELWERTVERTEILUNG BSQ IM VERGLEICH ZUR LITERATUR.....	52
ABBILDUNG 17: MITTELWERTVERTEILUNG ACQ IM VERGLEICH ZUR LITERATUR	53
ABBILDUNG 18: MITTELWERTVERTEILUNG MI IM VERGLEICH ZUR LITERATUR.....	55
ABBILDUNG 19: MITTELWERTVERTEILUNG MI- ALLEIN IM VERGLEICH ZUR LITERATUR. ...	56
ABBILDUNG 20: MITTELWERTVERTEILUNG STAI- ANGST ALLGEMEIN.....	57

7.3 Aufklärungsbogen

Aufklärung zur Teilnahme an der Studie „Gerinnungsaktivierung durch mentalen Stress bei Patienten mit Somatisierungs- und Angststörung.

Sehr geehrter Patient,

Sie nehmen an einer klinischen Studie teil, in deren Rahmen Sie einmal für ca. zwei Stunden an einem Versuch teilnehmen. Ziel ist es, Veränderungen im Blut zu untersuchen, die durch einen psychischen Faktor hervorgerufen werden.

Ihnen wird bei dieser knapp zweistündigen Sitzung dreimal Blut abgenommen und siebenmal werden Blutdruck- und Pulsmessungen vorgenommen. Körperliche Risiken dieser Untersuchung sind außerordentlich gering, es handelt sich um mögliche Fehlpunktionen bei der Blutentnahme, sowie anschließende Venenentzündungen oder Blutergüsse. Dazu kann es zu Druckschädigungen durch die automatische Blutdruckmanschette am Oberarm kommen. Es ist jedoch nur außerordentlich selten mit diesen Komplikationen zu rechnen.

Im Falle einer Schädigung haftet das Klinikum der Universität Lübeck nach den allgemeinen Haftungsgrundsätzen des Universitätsklinikums (UKL).

Im Rahmen der klinischen Untersuchung werden Ihre Daten ermittelt, wissenschaftlich ausgewertet und nach den gesetzlichen Vorschriften archiviert. Die Bevollmächtigten sind für diese Aufgabe ausgebildet und zur Schweigepflicht verpflichtet. Wir dürfen Ihre Daten nur in anonymer Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von personenbezogenen Daten herstellen. Auch im Falle der Veröffentlichung der Ergebnisse der klinischen Untersuchung bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt. Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie kann jederzeit widerrufen werden.

7.4 Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich einverstanden, an der Studie „Gerinnungsaktivierung durch mentalen Stress bei Patienten mit Somatisierungs- und Angststörung“ teilzunehmen. Über die Studienbedingungen bin ich aufgeklärt worden. Ich habe hierzu keine weiteren Fragen.

Name, Vorname

Ort, Datum

Unterschrift

7.5 Fragebögen

7.5.1 BSQ

Im Folgenden finden Sie nun eine Liste bestimmter Symptome, die häufig im Zusammenhang mit Beschwerden im Brustraum auftreten. Uns interessiert nun, wie sehr Sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt durch diese Beschwerden beeinträchtigt sind. Bitte geben Sie durch Ankreuzen der entsprechenden Kästchen an, wie sehr Sie die folgenden Körperempfindungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt ängstigen und beunruhigen.

Die Körperempfindung beunruhigt und ängstigt mich:

	extrem	sehr	mittelmäßig	ein wenig	gar nicht
1. Herzklopfen	<input type="radio"/>				
2. Druck oder schweres Gefühl in der Brust.	<input type="radio"/>				
3. Taubheit in Armen und Beinen	<input type="radio"/>				
4. Kribbeln in den Fingerspitzen	<input type="radio"/>				
5. Taubheit in einem anderen Teil des Körpers	<input type="radio"/>				
6. Gefühl, keine Luft zu bekommen	<input type="radio"/>				
7. Schwindel	<input type="radio"/>				
8. Verschwommene oder verzerrte Sicht	<input type="radio"/>				
9. Übelkeit	<input type="radio"/>				
10. Flaues Gefühl im Magen	<input type="radio"/>				
11. Gefühl, einen Stein im Magen zu haben	<input type="radio"/>				
12. Einen Kloß im Hals haben	<input type="radio"/>				
13. Weiche Knie	<input type="radio"/>				
14. Schwitzen	<input type="radio"/>				
15. Trockene Kehle	<input type="radio"/>				
16. Sich desorientiert oder verwirrt fühlen	<input type="radio"/>				
17. Sich abgelöst vom eigenen Körper fühlen	<input type="radio"/>				
18. Andere	<input type="radio"/>				

Bitte angeben:

Von: Ehlers A und Margraf J: Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognition und Vermeidung (AKV). 1. Aufl., Beltz, Weinheim (1993).

7.5.2 ACQ

Es folgen nun einige Gedanken oder Ideen, die Ihnen durch den Kopf gehen könnten, wenn Sie nervös oder ängstlich sind. Bitte geben Sie durch Ankreuzen der entsprechenden Kästchen an, wie oft jeder der folgenden Gedanken vorkommt, wenn Sie nervös oder ängstlich sind.

Der Gedanke kommt vor:	immer	gewöhnlich	Hälfte der Zeit	selten	nie
1. Ich muß mich gleich übergeben.	<input type="radio"/>				
Ich muß einen Hirntumor haben.	<input type="radio"/>				
Ich werde mich lächerlich benehmen.	<input type="radio"/>				
Ich werde mich nicht kontrollieren können.	<input type="radio"/>				
Ich werde verrückt werden.	<input type="radio"/>				
Andere Gedanken, die hier nicht aufgeführt sind.	<input type="radio"/>				

Bitte angeben:

Von: Ehlers A und Margraf J: Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognition und Vermeidung (AKV). 1. Aufl., Beltz, Weinheim (1993).

7.5.4 BSKE - 16E

Name: _____ Vorname: _____

Geschlecht: _____

Alter: _____ Datum: _____ Uhrzeit: _____

BSKE - 16E (ak-7s-16i-8k)

Beschreiben Sie anhand der folgenden Begriffe, wie Sie sich augenblicklich fühlen. Entscheiden Sie sich bei jedem Begriff, in welchem Ausmaß er Ihrem augenblicklichen Befinden entspricht.

Kreuzen Sie diejenige Zahl an, die für Sie zutrifft.

1. Gefühl der inneren Erregtheit (z.B. erregt, aufgeregt)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

2. Gefühl der Energielosigkeit (z.B. energielos, lahm)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

3. Gefühl der Ängstlichkeit (z.B. ängstlich, angsterfüllt)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

4. Gefühl der Aggressivität (z.B. aggressiv, angriffslustig)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

5. Gefühl der Aktivität (z.B. aktiv, tatkräftig)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

6. Gefühl der Freude (z.B. freudig, fröhlich)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

7. Gefühl des inneren Ruhigseins (z.B. innerlich ruhig, innerlich ausgeglichen)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

8. Gefühl der Wachheit (z.B. wachsam, aufmerksam)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

9. Gefühl der Mutlosigkeit (z.B. mutlos, pessimistisch)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

10. Gefühl der inneren Spannung (z.B. innerlich gespannt, innerlich angespannt)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

11. Gefühl des Ärgers (z.B. ärgerlich, gereizt)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

12. Gefühle der Müdigkeit (z.B. müde, schläfrig)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

13. Gefühl der gehobenen Stimmung (z.B. gut gelaunt, heiter)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

14. Gefühl der Besorgtheit (z.B. besorgt, beunruhigt)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

15. Gefühl der inneren Entspannung (z.B. entspannt, gelöst)

0	1	2	3	4	5	6
Gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

16. Gefühl der Traurigkeit (z.B. traurig, betrübt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	Etwas	ziemlich	stark	sehr stark

7.5.5 Fragebogen zur Selbstbeschreibung STAI-G-X1

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch, und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt , d.h. in diesem Moment , fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich sicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

7.5.6 Fragebogen zur Selbstbeschreibung-STAI-G-X2

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch, und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im Allgemeinen fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im Allgemeinen fühlen.	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
21. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mach mir zu viele Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4

33. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: Das State-Trait-Angstinventar: Theoretische Grundlagen und Handanweisung, 1. Aufl., Beltz, Weinheim (1981)

7.6 Soziodemographisches Datenblatt

Probandenangaben- soziodemographische Daten

1. Name _____ Datum _____
Vorname _____ Probandennummer _____
Wohnort _____

1.1 Ihr Geschlecht?

- männlich
- weiblich

1.2 Ihr Geburtsdatum? _____

1.3 Welcher Nationalität gehören sie an?

- Deutsch
- Deutscher Übersiedler/Spätaussiedler (Jahr der Übersiedlung): _____
- andere Nationalität: _____
- (Internationales Autokennzeichen)
- oder.....

1.4 Wie ist Ihr aktueller Familienstand?

(Mehrfachankreuzungen sind möglich)

- ledig
- verheiratet
- getrennt lebend
- geschieden
- verwitwet
- wieder verheiratet

1.5 In welcher Partnersituation leben Sie?

- kurzfristig kein Partner
- langfristig kein Partner
- wechselnder Partner
- fester Partner (Ehe)
- fester Partner (nicht Ehepaar)

1.6 In wessen Haushalt leben Sie?

- versorgt im Haushalt der Eltern
- mit Eltern/Schwiegereltern gemeinsam
- eigener Haushalt (mit Partner, eigener Familie, etc.)

- Wohngemeinschaft
- sonstiger Haushalt

1.7 Wie ist Ihre Wohnsituation (1. Wohnsitz)?

- Privatwohnung, möbl. Zimmer, Wohngemeinschaft
- betreutes Einzelwohnen/Wohngruppe
- therapeutisches/psychiatr./geratopsychiatr. Heim, Heim für Behinderte (Übergangs-Wohnheim), Nachtklinik
- Altenwohnheim, Altenpflegeheim
- sonstiges nicht therapeutisches Heim z. B. Studentenwohnheim, Aussiedlerwohnheim
- psychisches Krankenhaus
- Justizvollzugsanstalt
- ohne festen Wohnsitz
- sonstige/unklar/unbekannt

1.8 Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie? (Bei Ausbildung im Ausland bitte Vergleichbare wählen)

- noch in der Schule
- kein Schulabschluss
- Sonderschulabschluss
- Haupt- Volksschulabschluss
- Realschulabschluss/mittlere Reife/ polytechnischen Oberschule
- Fachabitur/Abitur

1.9. Welchen höchsten Berufsabschluss haben Sie?

- noch in der Ausbildung
- Lehre/Fachschule
- Meister
- Fachhochschule/Universität
- sonstiges

1.10 Wie lautet Ihr letzter (oder zuletzt ausgeübter) Beruf?

- un-/angelernter Arbeiter
- Facharbeiter, nicht selbst. Handwerker
- einfacher Angestellter/Beamter
- mittlerer Angestellter/Beamter im mittleren Dienst
- höher qualifizierter Angestellter , Beamter im gehobenen Dienst
- hochqualifizierter/ltd. Angestellter, Beamter im höheren Dienst
- selbst. Handwerker, Landwirt, Gewerbetreibender (kleiner Betrieb)
- selbst. Handwerker, Landwirt, Gewerbetreiber (mittlerer Betrieb)
- selbst. Akademiker, Freiberufler, größerer Unternehmer
- nie erwerbstätig
- unbekannt/unklar

1.11 Wie ist Ihre jetzige berufliche Situation?

- berufstätig, Vollzeit
- berufstätig, Teilzeit
- berufstätig, gelegentlich
- mithelfender Familienangehöriger, nicht berufstätig
- Hausfrau/-mann, nicht berufstätig
- Ausbildung
- Wehr-/Zivildienst/freiwilliges soziales Jahr
- geschützt beschäftigt
- arbeitslos gemeldet
- Erwerbs-/Berufsunfähigkeitsrente
 - auf Dauer
 - auf Zeit
- Frührente/Altersrente/Pension
- anderweitig ohne berufliche Beschäftigung
- unbekannt/unklar

1.12 Sind Sie derzeit arbeitsunfähig? Wenn ja, seit wie vielen Wochen ununterbrochen?

- keine Arbeitsunfähigkeit
- unbekannt
- Wochen _____

1.14 Gibt es ein laufendes Rentenverfahren?

- nein
- Rentenantrag
- Rentenstreik/Sozialgerichtsverfahren
- Zeitrente

Vielen Dank

7.7 Instruktionbögen

7.7.1 Instruktionbogen 1

Während der nächsten 30 Minuten sollten Sie versuchen, sich im Sitzen möglichst zu entspannen. Sie dürfen in den nächsten 90 Minuten nicht aufstehen oder sich hinstellen.

In den folgenden 30 Minuten werden wir Ihnen zwei Fragebögen aushändigen, die Sie bitte ausfüllen. Nach dieser Zeit werden wir einige Vitalparameter, wie z.B. Blutdruck und Puls, ableiten.

Danach entnehmen wir Ihnen 19,0 ml Blut.

Mehr kommt in dieser Zeit nicht auf Sie zu.

7.7.2 Instruktionbogen 2

Ihre Aufgabe besteht darin, eine zehnminütige Rede zu halten, welche auf Video aufgezeichnet wird. Beurteilt wird die Art der Präsentation, wie Rhetorik, Mimik und Gestik, inhaltliche Klarheit und Richtigkeit.

Dazu wird Ihnen gleich ein Text ausgehändigt, den Sie bitte während der nächsten dreißig Minuten durcharbeiten. Sie sollten danach in der Lage sein, den Inhalt frei zu präsentieren und Ihre eigene Meinung zu diesem Thema zu vertreten.

Die Redezeit sollte nicht über- oder unterschritten werden.

Bei der Redevorbereitung steht Ihnen keinerlei Hilfsmittel zur Verfügung. Es ist Ihnen auch nicht gestattet, sich irgendwelche Notizen zu machen.

Die Beurteilung Ihrer Rede erfolgt durch qualifizierte Beobachter sowie durch Begutachtung des Kameramaterials.

Vitalparameter werden während der dreißigminütigen Vorbereitung gemessen. Unmittelbar zu Redebeginn erfolgt eine zweite Blutentnahme.

7.7.3 Instruktionsbogen 3

Während der nächsten dreißig Minuten sollten Sie versuchen, sich im Sitzen möglichst wieder zu entspannen.

In dieser Zeit werden wir Ihnen einen weiteren Fragebogen austeilen, den Sie bitte ausfüllen. Danach entnehmen wir ein letztes Mal 19,0 ml Blut. Dann haben Sie es geschafft.

Vielen herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit.

7.7.4 Protokollbogen

Laufende Probandennummer	Nummer des Laborauftrags (entspricht der Probennummern)

 Name, Vorname

 Geburtsdatum

 Datum

Phase 1

Uhrzeit	T	Handlung	Erledigt
	0	Instruktionsbogen I aushändigen	
	0	Fragebogen (soziodemographisches Datenblatt)	
	25	Fragebogen (subjektive Stesswahrnehmung- BSKE - 16E), aktuelles Befinden	
	30	RR: Puls: MAD:	
	30	1. Blutentnahme	

 Besonderheiten bei der Blutentnahme:

 Arm: rechts links

Phase 2

Uhrzeit	T	Handlung	Erledigt
	0	Instruktionsbogen II aushändigen	
	0	Text aushändigen	
	10	RR: Puls: MAD:	
	20	RR: Puls: MAD:	
	25	Stressinduktion	
	30	RR: Puls: MAD:	
	31	Beginn der Rede	
	32	RR: Puls: MAD:	
	32	2. Blutentnahme	
	40	Ende der Rede	
	40	RR: Puls: MAD:	

 Besonderheiten bei der Blutentnahme:

Phase 3

Uhrzeit	T	Handlung	Erledigt
	0	Instruktionsbogen III aushändigen	
	0	Fragebogen (subjektive Stesswahrnehmung- BSKE - 16E), Retrospektiv, aus der Redesituation heraus zu beurteilen	
	30	RR: Puls: MAD:	
	30	3. Blutentnahme	
	35	Fragebogen (subjektive Stesswahrnehmung- BSKE - 16E), aktuelles Befinden	

Besonderheiten bei der Blutentnahme:

7.8 Klassifizierung der Elisa – Tests

Elisa	Name	Hersteller	Charge
PAI – 1	Coaliza PAI	Hämochrom Diagnostica	821975 – 63/7
TAT	Enzygnost TAT micro	Behring	542419 542425
D – Dimer	Asserchrom D – Dimer	Boehringer Mannheim, Diagnostica Stago	1241019 1241026
F 1+2	Enzygnost F 1+2 micro	Behring	542109 542126
PF – 4	Asserchrom PF	Firma Roche, Diagnostica Stago	609348 – 01 632523 – 01 632530 – 01
β – TG	Asserchrom βTG	Boehringer Mannheim Diagnostica Stago	609349 632416 – 01

8 Danksagung

Viele Personen haben zum Teil mit sehr viel Geduld und Engagement dazu beigetragen, dass diese Dissertation in der vorliegenden Form entstehen konnte und dafür möchte ich mich bedanken.

Danken möchte ich insbesondere den Patienten, die sich bereit erklärten, sich den Anforderungen der Untersuchung zu stellen. Dies war für viele von Ihnen eine sichtlich schwierige Aufgabe.

Mein Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Jantschek für die Bereitstellung des Themas und Herrn Prof. Wagner für die Nutzung von Arbeitsplätzen und Materialien.

Ebenso möchte ich allen Mitarbeitern aus dem Labor der Medizinischen Klinik II danken. Insbesondere Alexandra Jurat, die mir mit kompetenter Hilfe jederzeit zur Seite stand.

Herrn Dr. S. Kunzendorf und Herrn Dr. D. Benninghoven danke ich besonders für die nette Betreuung und die wertvollen Ratschläge.

Für die fachliche und hilfsbereite Unterstützung danke ich Herrn Priv. Doz. H.-J. Siemens, der mir mit laborwissenschaftlichem Know How immer zur Seite stand.

Einen ganz großen Dank spreche ich meiner Freundin Anne aus, die diese Arbeit eng begleitet hat. Es war toll diese Aufgabe gemeinsam mit Dir zu beschreiten.

Mein Dank gilt auch meinem Bruder, der mich auf seine Art immer unterstützt, und auch Gaby, die mich in allen Lebenslagen begleitet.

Meinem lieben Ehemann danke ich für die geduldige Hilfe bei der Entschlüsselung des Mysteriums – Computer.

Einen besonders großen Dank möchte ich meiner Mutter aussprechen, denn nur mit ihrer Hilfe und unermüdlichen Unterstützung konnte ich überhaupt dieses Studium und somit auch diese Arbeit absolvieren.

9 Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik für Psychosomatik der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikum Schleswig Holstein - Campus Lübeck – unter der Aufsicht von Herrn Priv.- Doz. Dr. med. G. Jantschek durchgeführt.

Der Antrag für die Durchführung dieser Studie wurde der Ethikkommission mit dem Titel:“ Blutgerinnungsaktivierung durch psychisch indiziertem Stress bei Patienten mit vermehrten Ängsten“ vorgelegt und am 11.12.2001 unter dem Aktenzeichen 01-150 genehmigt.

Ich versichere, die vorliegende Studie selbstständig und nur mit den genannten personellen, technischen und literarischen Hilfsmitteln angefertigt zu haben.

Inhaltliche und wörtliche Zitate aus der Literatur wurden als solche gekennzeichnet.

Zudem versichere ich, dass ich keinen weiteren Zulassungsantrag gestellt habe und zuvor nicht an einem anderen Promotionsverfahren teilgenommen habe, die Dissertation wurde auch keiner anderen Promotionsbehörde vorgelegt.

Während meiner mündlichen Prüfung möchte ich keine Zuhörer zulassen.

10 Lebenslauf

Claudia Sprickmann-Kerkerinck, geb. Harms

Am Berge 33 B
21335 Lüneburg

Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet

Geburtsdatum/-ort: 06. Mai 1976 in Osnabrück

Telefon: +49 (4131) 2634123
Mobil: +49 (162) 200 91 79

E-Mail: c.sprickmann@googlemail.com



Bildungsweg

Assistenz- ärztin	Seit 07/2008	Krankenhaus Winsen – Unfallchirurgie Chefarzt Dr. med. L. Gušić
Assistenz- ärztin	05/2007 – 06/2008	Krankenhaus Soltau – Unfallchirurgie Chefarzt Dr. med. J. Mathews

Assistenz- ärztin	02/2007 – 03/2007	Orthopädiepraxis Dr. med. P. Huhle, Lüneburg
Assistenz- ärztin	06/2005 – 01/2007	Klinikverbund Bassum/Sulingen, Krankenhaus Bassum- Allgemeinchirurgie Chefarzt Dr. med. G. Federmann
Abschluss	04/2005	Ärztin; Note: 2,66
Dissertation	seit 2001	Thema: „Blutgerinnungsaktivierung durch psychisch induzierten Stress bei Patienten mit vermehrten Ängsten“
Studium	10/1997 – 04/2005	Universität zu Lübeck
PJ	09/2004 – 12/2004	Chirurgie / Kantonsspital Bruderholz – Universität Basel
PJ	05/2004 – 08/2004	Orthopädie / Universität Lübeck
PJ	01/2004 – 04/2004	Innere / Universität Lübeck
Famulatur	02/2003 – 03/2003	Praxis – Allgemeinmedizin / Lembruch
Famulatur	07/2002 – 08/2002	Innere – Kardiologie / Universität Lübeck
Famulatur	09/2001	Chirurgie / Kreiskrankenhaus Diepholz
Famulatur	02/2001 – 03/2001	Urologie / Kreiskrankenhaus Diepholz
FSJ	08/1996 – 07/1997	Freiwilliges Soziales Jahr / Kreiskrankenhaus Diepholz
Schulab- schluss	06/1996	Graf Friedrich Gymnasium / Diepholz

Sonstiges

Interessen

Reiten

Skifahren

Tauchen

Lüneburg, 30. August 2009

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C. Sprid', with a long horizontal flourish extending to the right.