Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. P. Falkai)

im Zentrum Psychosoziale Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Störungsspezifische, visuelle emotionale Stimuli bei der Agoraphobie mit Panikstörung

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marie-Charlott Neumann

aus Weissenburg in Bayern

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl. Psych. B. Bandelow

II. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Fuchs

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. dent. Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **2**

Tabellenverzeichnis **4**

Abbildungsverzeichnis **5**

Abkürzungsverzeichnis **6**

1. Einleitung **9**

1.1 Geschichte der Panikstörung und der Agoraphobie 9

1.2 Definition, klinische Manifestation und Differentialdiagnose 10

1.3 Epidemiologie und Komorbidität 22

1.4 Verlauf und Folgen 25

1.5 Aktuelle Therapiekonzepte für Panikstörung und Agoraphobie 26

1.5.1 Pharmakotherapie 26

1.5.2 Psychotherapie 29

1.6 Neurobiologie der Panikstörung 31

1.6.1 Pathogenese 31

1.6.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse 34

1.6.3 Stimulation von Panikattacken 42

1.6.4 Bildgebungsverfahren 45

1.6.5 Visuelle Stimulationsparadigmen 47

1.7 Fragestellung 49

2. Material und Methoden **51**

2.1 Studiendesign 51

2.1.1 Untersuchungsgruppe 51

2.2 Messverfahren 52

2.2.1 Messinstrumente 52

2.2.2 Studienablauf 56

2.2.3 Bildpräsentation.....57

2.2.4 Kortisolwerte.....60

2.3 Auswertung und Statistik.....60

3. Ergebnisse.....62

3.1 Demographische Einteilung der Untersuchungsgruppe.....62

3.1.1 Alter.....63

3.1.2 Geschlecht 63

3.1.3 Panikstörung 64

3.2 Ergebnisse der Bilderratings 65

3.2.1 Patientengruppen 66

3.2.2 Itemvergleich der Bilderratings für Patienten und Kontrollen.....68

3.2.3 Korrelation der Clusterratings mit PAS-Wert der Patienten.....70

3.2.4 Korrelation mit dem Differenzwert des Kortisolspiegels 71

4. Diskussion 74

5. Zusammenfassung.....80

6. Literaturverzeichnis 82

7. Anhang: Bildauswahl nach Clustern……..… 98

7.1. Körperliche Gefahr……... …… .98

7.2. Verkehrsmittel……..99

7.3. Weite Flächen……100

7.4. Menschenmengen……101

7.5. Engen……..102

7.6. Höhen……..103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gegenüberstellung der Diagnosekriterien 10

Tabelle 2 Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-IV 11

Tabelle 3 Häufigkeit der Symptome bei Panikattacken 14

Tabelle 4 Items der Panik- und Agoraphobieskala.....16

Tabelle 5 Erkrankungen, die mit Symptomen einer Panikattacke einhergehen können.....18

Tabelle 6 Agoraphobie ICD-10 F40.0.....20

Tabelle 7 Komorbidität von Angststörungen mit anderen psychischen Störungen.....24

Tabelle 8 Bildzuordnung nach Symptomcluster der Agoraphobie 58

Tabelle 9 Demographische Einteilung der Patienten und Kontrollen.....62

Tabelle 10 Schweregrad der Erkrankung im Vergleich zu den Kontrollen 65

Tabelle 11 ANIK-1 - SAM-Ratings der Panik- und Agoraphobiebilder gesamt 65

Tabelle 12 Überblick über die 3 übergeordneten Patientengruppen.....67

Tabelle 13 ANIK-1 - SAM-Ratings Panik- und Agoraphobiebilder 69

Tabelle 14 ANIK-1 - Korrelation Schweregrad der Störung mit Cluster-Ratings 71

Tabelle 15 ANIK-1 - Korrelation für Δ-Salivakortisolsekretion über die Exposition Patienten.....72

Tabelle 16 ANIK-1-Korrelation für Δ-Salivakortisolsekretion über die Exposition Kontrollen 72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Situationen, in denen Panikattacken auftreten 22

Abbildung 2 Neuroanatomische Wege der viszerosensorischen Information im Gehirn.....32

Abbildung 3 Auslösung von Furcht- und Angstreaktionen.....33

Abbildung 4 9-stufige Ratingskala des SAM 56

Abbildung 5 Häufigkeitsverteilungen der Geschlechter für Patienten- und Kontrollgruppen nach Anzahl der Studienteilnehmer 64

Abbildung 6 Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Alter, Geschlecht sowie PAS 68

Abbildung 7 Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Kortisoldifferenz Prä- und Post-MRT.....68

Abbildung 8 Vergleich der mittleren Clusterratings für Patienten vs. Kontrollen 70

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	*= Adrenokortitropes Hormon*
ANCOVA	*= Analysis of Covariance*
ANH	*= Artriales natriuretisches Hormon*
ANIK	*= Angst Im Kernspin*
ANOVA	*= Analysis of Variance*
API	*= Acute Panic Inventory*
ATP	*= According-To-Protocol*
BAI	*= Beck-Angst-Inventar*
BDI	*= Beck-Depressions-Inventar*
CCK	*= Cholezystokinin*
CCK-B	*= Cholezystokinin-B-Rezeptor*
CCK-4	*= Cholezystokinin-Tetrapeptid*
CGI	*= Clinical Global Impression*
CRH	*= Corticotropin-Releasing-Hormon*
CT	*= Computer Tomographie*
DSM (I, II, III, III-R, IV, IV-TR)	*= Diagnostic and Statistic Manual for mental Disorder*
f-MRT	*= Funktionelle Magnetresonanz-tomographie*
GABA	*= Gamma-Amino-Buttersäure*
$GABA_A$-Rezeptor	*= Gamma-Amino-Buttersäure-A-Rezeptor*
$GABA_B$-Rezeptor	*= Gamma-Amino-Buttersäure-B-Rezeptor*
HAS	*= Hamilton Anxiety Scale*
HMPAO-SPECT	*= Single-Photon-Emission Computed Tomographie with 99m Tc-Hexamethylpropylaminoxim*

HPA-Achse	*= Hypothalamus-Hypophysen (=pituitary)--Nebennieren (=adrenal)-Achse*
HT-Rezeptoren	*= Hydroxytryptamin-Rezeptoren*
IAPS	*= International Affective Picture System*
ICD-10	*= International Classification of Diseases*
MADRS	*= Montgomery-und-Åsberg-Depressions-Skala*
MAO	*= Monoaminooxydase*
MAO-A	*= Monoaminooxydase A*
MAO-B	*= Monoaminooxydase B*
MAOH	*= Monoaminooxydasehemmer*
m-CPP	*= Meta-Chlorophenylpiperazin*
NIMH	*= National Institute of Mental Health*
PAS	*= Panik- und Agoraphobie-Skala (Fremdbeurteilungsversion)*
PDA	*= Panic Disorder with or without Agoraphobia*
PEPSI	*= Protonen-Echo-Planar-Spektroskopie*
PPAS	*= Panik- und Agoraphobie-Skala (Selbstbeurteilungsversion)*
PTSD	*= Post Traumatic Stress Disorder*
PTZ	*= Pentylenetetrazol*
RIA	*= Radioimmunoassay*
SAM	*= Self Assessment Manikin*
SD	*= Standardabweichung*
SKID	*= Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*
sMRT	*= strukturelle Magnetresonanztomographie*

SNRI	*= Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer*
SPECT	*= Single Photon Emission Computed Tomographie*
SSRI	*= Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer*
TZA	*= Trizyklische Antidepressiva*
WHO	*= World Health Organisation*
ZNS	*= Zentralnervensystem*

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Panikstörung und der Agoraphobie

Erste Beschreibungen des Themas Panik und Panikattacken finden sich bereits im Jahre 600 vor Christus durch die griechische Dichterin Sappho und zogen sich über mehrere Jahrtausende durch die verschiedensten Literaturen hin (Bandelow 2001).

Erst 1872 wurde der medizinische Begriff Panik, ähnlich den heutigen Diagnosekriterien einer Panikstörung mit Agoraphobie, von dem Psychiater Westphal erneut aufgegriffen (Westphal 1872).

Dieses psychische Krankheitsbild wurde dann erstmals 1893 durch Hecker systematisch beschrieben und zwei Jahre später, 1895, wurden von Sigmund Freud drei Hauptcharakteristika der Panikattacken eingeführt (Freud 1910).

Aufgrund der bis dato stattgehabten Differenzierungen von Angstneurosen und dem erhöhten Interesse an diesem Krankheitsbild durch erhebliche Fortschritte in dessen Therapiemöglichkeiten wurde das Paniksyndrom aber erst 1962 von Klein und Fink als eigenständiges Krankheitsbild festgelegt. Jedoch bedurfte es noch mehrerer Jahre, bis sich eine einheitliche Definition für die Panikstörung durchsetzte.

Aktuelle Klassifikation:

Im Jahre 1980 schließlich, mit der Einführung des Diagnostic Statistical Manual III (DSM-III) (APA 1980), dem weltweit verbreiteten Manual zur Klassifikation psychischer Störungen, wurden sowohl die Panikstörung als auch die Agoraphobie erstmals als eigenständige Diagnosen eingeführt. DSM-I (APA 1952) und DSM-II (APA 1968) waren bis zu diesem Zeitpunkt noch weitgehend von der kategorialen Einteilung psychischer Störungen in Psychosen und Neurosen bestimmt. So wurde die Panikstörung ohne Agoraphobie zusammen mit der generalisierten Angststörung unter dem Begriff der vorherigen „Angstneurose“ zusammengefasst, die Agoraphobie zusammen mit der sozialen und spezifischen Phobie ersetzte die frühere „phobische Neurose“. Auch Begriffe wie „Herzphobie“, „Hyperventilationstetanie“ oder „vegetative Dysfunktion“ wurden für Patienten mit einer Panikstörung verwendet (Bandelow 2006).

Das nun auf DSM-III (APA 1980) folgende DSM-III-R (APA 1986) erschien als eine Überarbeitung dessen und wurde zum DSM-IV (APA 1994) weiterentwickelt. Die Textüberarbeitung des DSM-IV stellt die gegenwärtige Version dar, auch bekannt als DSM-IV-TR (APA 2000). Sie setzt in ihrer Klassifizierung die Panikstörung in den Vordergrund, die potentiell von einer Agoraphobie begleitet werden kann.

Die 10. Version der „International Classification of Diseases“ (ICD-10), die 1993 von der WHO veröffentlicht wurde, sieht im Gegensatz zur DSM-IV die Agoraphobie als maßgebendes Syndrom an. Hier wird systematisch zwischen Agoraphobie ohne Panikstörung, einer Agoraphobie mit Panikstörung sowie einer isolierten Panikstörung unterschieden (WHO 1993). Eine Gegenüberstellung der Diagnosekriterien von ICD-10 und DSM-IV zeigt Tabelle 1:

Tabelle 1 Gegenüberstellung der Diagnosekriterien

ICD-10	DSM-IV
- Agoraphobie ohne Panikstörung (F 40.00)	**- Panikstörung ohne Agoraphobie (300.01)**
- Agoraphobie mit Panikstörung (F 40.01)	**- Panikstörung mit Agoraphobie (300.21)**
- Panikstörung (F 41.0)	**- Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte (300.22)**

(modifiziert aus Bandelow 2001, S. 12-15)

1.2 Definition, klinische Manifestation und Differentialdiagnose

Eine Panikattacke lässt sich als eine zeitlich abgrenzbare Periode intensiver Angst und starken Unbehagens beschreiben, die mit den synonymen Begriffen der akuten Panik, der Panik- oder Angstanfälle in Verbindung gebracht

werden kann. Sie kann plötzlich und unerwartet, „wie aus heiterem Himmel“, auftreten und scheinbar ohne Ursachen in objektiv ungefährlichen Situationen entstehen. Menschen mit einer Panikstörung haben neben diesen unerwarteten, spontanen, nicht ausgelösten Panikattacken oft auch situationsgebundene und bzw. oder situationsbegünstigte Panikattacken. Letztere sind in häufigerem Ausmaß zu beobachten. Situationsgebundene Panikattacken zeigen dasselbe Erscheinungsbild wie spontane Angstanfälle (Bandelow 2006). Wie bereits erwähnt wurden die genauen Kriterien für die Diagnose einer Panikstörung durch die Einführung des DSM-III und des ICD-10 festgelegt, sie orientieren sich an dessen Symptomatik. Tabelle 2 zeigt den Vergleich der Diagnosekriterien nach ICD-10 F41.0 (WHO 1993) und DSM-IV (APA 1994).

Tabelle 2 Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
- abgegrenzte Episoden ausgeprägter Angst oder Unbehagens	**- unerwartet auftretende heftige psychophysiologische Zustände mit intensiver Furcht und Unbehagen**
- abrupter Beginn	**- plötzliches Einsetzen mit einer Intensitätssteigerung innerhalb von 10 Minuten nach Einsetzen der ersten Symptome**
- das Maximum wird innerhalb weniger Minuten erreicht und dauert mindestens ei-	**- Es muss nach mindestens einer Panikattacke eine min-**

	nige Minuten	destens einen Monat lange Episode antizi-pa-torischer Angst folgen (Angst vor einer Panikattacke)
	Zumindest vier der folgenden Symptome müssen vorhanden sein, davon mindestens eines der Items a bis d.:	Von den 13 aufgelisteten Symptomen müssen mindestens vier vorhanden sein:
	1. autonome Symptome: a Herzklopfen, Herzrasen b Schwitzen c Zittern oder Beben d Mundtrockenheit (nicht durch Medikamente oder Dehydratation)	1. autonome Symptome: - Palpitationen oder beschleunigter Herzschlag (Tachykardie) - Schwitzen - Zittern oder Beben - Engegefühl im Hals, Erstickungsgefühle
	2. Brust- und Bauchsymptome: e Atemnot f Erstickungsgefühl g Brustschmerz oder	2. Brust- und Bauchsymptome: - Atemnot (Dyspnoe) oder Beklemmungs-

Unbehagen h Übelkeit, Bauchbeschwerden	gefühle - Schmerzen, Druck oder Enge in der Brust - Übelkeit, abdominelle Beschwerden
3. Psychische Symptome: l Schwindel-, Unsicherheit-, Ohnmachts- oder Benommenheitsgefühle j Derealisation, Depersonalisation k Angst die Kontrolle zu verlieren oder ohnmächtig zu werden l Angst zu sterben	**3. Psychische Symptome:** - Derealisation , Depersonalisation - Furcht, verrückt zu werden, oder die Kontrolle zu verlieren - Furcht zu sterben
4. Allgemeine Symptome: m Hitzewallungen oder Kälteschauer n Taubheit, Kribbelgefühl	**4. Allgemein symptome:** - Benommenheit, Schwindel, Ohnmachtsgefühl - Hitzewallungen oder Kälteschauer - Taubheit oder Kribbelgefühle

Die einzelnen Anfälle beginnen gewöhnlich ganz plötzlich, steigern sich innerhalb von wenigen Minuten (10,3 (± 32,2) Minuten (Aronson und Logue 1988)) zu ihrem Höhepunkt und werden trotz der eher kurzen Dauer von den Patienten als sehr unangenehm und stark bedrohlich erlebt. Zwischen den Attacken liegen weitgehend angstfreie Zeiträume, jedoch ist die Erwartungsangst, die sogenannte „antizipatorische Angst“, im Verlauf sehr häufig zu beobachten (Bandelow 2006). Schwere, Häufigkeit und Verlauf der Störung können sehr unterschiedlich sein. Panikattacken dauern meistens nur einen kurzen Zeitraum an, zwischen einigen Minuten und mehreren Stunden, der Durchschnitt besagt jedoch ca. 30-45 Minuten (Bandelow et al. 1996a; de Beurs et al. 1994). Ist ein schwerer Angstanfall ausgeklungen, tritt ein Erschöpfungszustand mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfdruck und Depressionen ein, dieser kann bis zu mehreren Stunden anhalten. Diese Art von Angstzustand kann des Weiteren in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten, die Erfahrungswerte schwanken zwischen einmal pro Jahr bis mehrmals täglich. Nach einer Untersuchung von Aronson und Logue (1988) kam es zu durchschnittlich 26,9 Attacken pro Monat. Die meisten Panikattacken treten laut de Beurs et al. (1994) zwischen 10:00 und 16:00 Uhr auf, wobei die spontanen, unerwarteten Angstzustände vermehrt in Ruhephasen berichtet werden (Bandelow 2001). Eine Übersicht über die Frequenz der für die Panikattacke typischen Symptome ist in Tabelle 3 vorgestellt.

Tabelle 3 Häufigkeit der Symptome bei Panikattacken

Symptome	Häufigkeit in %
Panische Angst	**87**
Nervosität	**85**
Herzrasen	**85**
Schwindel	**83**
Schwitzen	**83**
Herzklopfen	**80**

Hyperventilation	**76**
Derealisation	**74**
Zittern	**74**
Luftnot	**72**
Ohnmachtsgefühl	**70**
Angst, verrückt zu werden	**70**
Angst, zu sterben	**67**
Depressive Gedanken	**67**
Hitzewallungen	**65**
Denkblockade	**63**
Reizbarkeit	**61**
Unregelmäßiger Herz-schlag	**59**
Parästhäsien	**59**
Angst	**57**
Schwächegefühl	**57**
Schluckstörungen	**57**
Engegefühl im Hals	**54**
Kloß im Hals	**54**
Brustschmerzen	**54**

(Aronson und Logue 1988 aus Bandelow 2001, S. 17)

Der Schweregrad der Panikstörung lässt sich z.B. mit Hilfe der Panik- und Agoraphobie-Skala (Bandelow 1997) bestimmen. Hierbei werden neben An-

zahl und Schweregrad der Panikattacken auch agoraphobisches Vermeidungsverhalten, antizipatorische Angst und andere Aspekte berücksichtigt.

Tabelle 4 Items der Panik- und Agoraphobie-Skala

Subscore	Item
1. Panikattacken	A.1. Panikattacken: Frequenz
	A.2. Panikattacken: Intensität
	A.3. Panikattacken: Dauer
2. Agoraphobische Vermeidung	B.1. Agoraphobie: Häufigkeit der Vermeidung
	B.2. Agoraphobie: Anzahl der Situationen
	B.3.Agoraphobie: Relevanz der vermiedenen Situationen
3. Antizipatorische Angst	C.1. Antizipatorische Angst: Häufigkeit
	C.2. Antizipatorische Angst: Intensität
4. Einschränkung	D.1. Einschränkung: Familie, Partnerschaft
	D.1.Einschränkung: soziale Veranstal-

	tungen, Freizeit
	D.3. Einschränkungen: Beruf/Hausarbeit
5. Gesundheits-befürchtungen	E.1.Sorgen um gesundheitliche Schäden durch Panikattacken
	E.2. Ausnahme einer organischen Krankheit

(PAS aus Bandelow 2006, S.26)

Die relative Unabhängigkeit der spontanen Panikattacken von situativen Bedingungen bedeutet nicht, dass die Anfälle völlig spontan, d.h. ohne Auslöser, auftreten. Unerwartete Panikattacken werden durch interne physische und kognitive Reize ausgelöst. Dies erfolgt durch die Wahrnehmung körperlicher Symptome (z.B. Atemnot oder Herzklopfen), die als unmittelbar bevorstehende körperliche oder seelische Katastrophe interpretiert werden, aber auch durch bestimmte Angst machende Gedanken oder Vorstellungen. Im Gegensatz zu phobischen und agoraphobischen Syndromen, bei denen die Aufmerksamkeit auf Angst machende äußere Reize und deren Vermeidung gelegt wird, erfolgt bei Panikattacken eine Aufmerksamkeitslenkung auf sich selbst, der Körper wird nach möglichen Anzeichen drohender Gefahr abgesucht (Bandelow 2001). Bestimmte Situationen führen bei hierfür sensiblen Personen zu unangenehmen körperlichen Empfindungen, aus denen sich dann Panikattacken entwickeln können. Beispielsweise begünstigt heißes oder schwüles Wetter unangenehmes Schwitzen, Schwindel, Herz- und Kreislaufbeschwerden. Viele Patienten befürchten in Ohnmacht zu fallen, obwohl dies im Rahmen einer Panikattacke untypisch wäre, da hier der Blutdruck meist normal bis leicht erhöht ist (Bandelow 2001). Enge und geschlossene Räume bewirken das Gefühl, zu wenig Luft zu bekommen. Nach der ersten Panikattacke gehen viele Betroffene aus verständlichen Gründen zum Arzt und lassen sich gründlich untersuchen. Wegen der anfallsartig auftretenden körperlichen Symptome wie Herzrasen, Atemnot, Brustschmerz oder Schwin-

delgefühl wird Hilfe von praktischen Ärzten, Internisten, Lungenfachärzten, HNO-Ärzten und Neurologen erwartet, weniger von Psychiatern oder Psychotherapeuten (Bandelow 2006). In der nachfolgenden Tabelle werden Erkrankungen dargestellt, die mit Symptomen einer Panikattacke einhergehen können.

Tabelle 5 Erkrankungen, die mit Symptomen einer Panikattacke einhergehen können

Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörungen Mitralklappenprolapssyndrom Supraventrikuläre Tachykardie
Lungenkrankheiten	Asthma Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung Hypoxie und Embolie Hyperventilation
Hormonstörungen	Karzinoidsyndrom Schilddrüsenerkrankung Dysfunktion der Nebenschilddrüsen Hypoglykämie Dysfunktion der Nebennieren Phäochromozytom
ZNS	Anfälle-komplex-partiell Morbus Parkinson Zerebrovaskuläre Störung

Störungen infolge eines Substanzmissbrauchs	Koffein Kokain- und Amphetaminrausch Sympathikomimetika Alkohol- und Medikamentenentzug (Barbiturate)
Psychiatrische Störungen	Phobien Generalisierte Angststörung Posttraumatische Belastungsstörung Depression Schizophrenie
Sonstiges	Systemische bösartige Tumoren Porphyrie Urämie

(nach Emsley et al. 1999, S. 750)

Aus diesem Grund sollte vor der Diagnose einer Panikstörung das Vorliegen einer organischen Erkrankung ausgeschlossen und ggf. eine kausale Behandlung begonnen werden.

Menschen mit Panikstörung entwickeln hinsichtlich der Begleiterscheinungen und Konsequenzen von Panikattacken charakteristische Wahrnehmungen, Auffassungen, Ursachenzuschreibungen und Verhaltensweisen. Die Symptomatik wird als gefährlich und Angst machend bewertet, da eine plausible Erklärung trotz zahlreicher organischer Untersuchungen mit negativem Befund ausbleibt. Des Weiteren besteht die Angst, „verrückt“ zu werden oder die Kontrolle zu verlieren. Diese Angst wird begünstigt durch sogenannte Depersonalisationserfahrungen, sich selbst als „nicht richtig da“ wahrzunehmen (Bandelow 2001). Neben der verstärkten Aufmerksamkeit auf körpereigene Symptome kommen folgenschwere Verhaltensänderungen hinzu, beispielsweise

Kündigung der Arbeitsstelle, Einschränkung des Aktionsradius, aber auch Veränderungen im familiären Zusammenleben.

Die erste Panikattacke stellt meist ein so intensives, existenziell bedrohliches und traumatisierendes Erlebnis dar, dass aufgrund der folgenden Erwartungsangst ein umfangreiches Vermeidungsverhalten entstehen kann. Die Erwartung oder Befürchtung vor weiteren Panikattacken wird als „Angst vor der Angst“ (Phobophobie) bezeichnet (Goldstein und Chambless 1987). Sie tritt meistens außer Haus auf, weshalb sich oft mehr oder weniger rasch eine Agoraphobie entwickelt. In vielen Fällen besteht daher eine Agoraphobie mit Panikstörung (Ebert 2001).

Agoraphobie

Als Agoraphobie bezeichnet man die Angst vor Situationen und Orten, in denen das Entstehen eines Angstanfalles oder auch einzelner Symptome möglich ist und ein Entkommen schwierig beziehungsweise peinlich wäre oder keine Hilfe zur Verfügung stände.

Neben der Panik- und Agoraphobie-Skala (Bandelow 1997) werden auch im ICD-10 F.40.0 (WHO 1993) (Tabelle 6) die Klassifikationskriterien für Agoraphobie vorgestellt.

Tabelle 6 Agoraphobie ICD-10 F40.0

A.	Deutliche und anhaltende Furcht vor oder Vermeidung von mindestens zwei der folgenden Situationen: **1. Menschenmengen** **2. öffentliche Plätze** **3. allein Reisen** **4. Reisen, mit weiter Entfernung von Zuhause**
B.	Wenigstens einmal nach Auftreten der Störung müssen in den gefürchteten Situationen mindestens zwei Angstsymptome auftreten:

		vegetative Symptome: **1. Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz** **2. Schweißausbrüche** **3. fein- oder grobschlägiger Tremor** **4. Mundtrockenheit**
C.		Deutliche emotionale Belastung durch das Vermeidungsverhalten oder die Angstsymptome; die Betroffenen erleben die Symptome als übertrieben oder unvernünftig
D.		Die Symptome beschränken sich ausschließlich oder vornehmlich auf die gefürchteten Situationen oder Gedanken an sie
E.		Ausschlusskriterien: die Symptome des Kriteriums A sind nicht unbedingt durch Wahn, Halluzinationen oder andere Symptome der Störungsgruppe organische psychische Störungen (F0), Schizophrenie und verwandte Störungen (F2), affektive Störungen (F3) oder eine Zwangsstörung (F42) oder sind nicht Folge einer kulturell akzeptierten Anschauung.

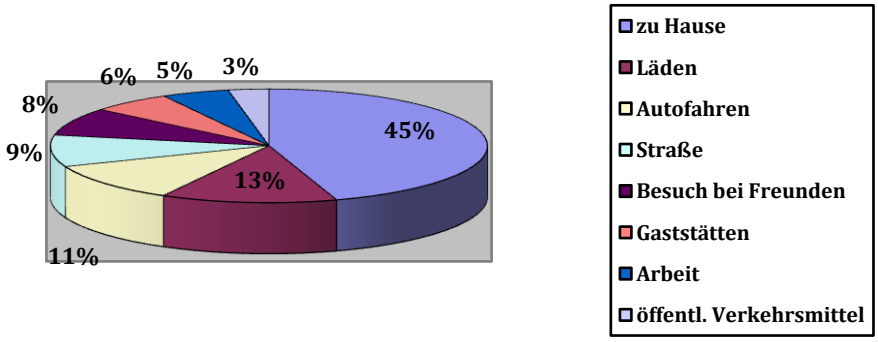
(ICD-10;F40.0 aus Bandelow 2001, S. 12-13)

Zu den hier angeführten Situationen und Orten, die in Frage kommen, gehören weiterhin:

- in einer Schlange zu stehen,
- auf einer Brücke
- im Fahrstuhl sowie
- in Verkehrsmittel wie Bus, Zug, Flugzeug oder Auto zu fahren.

Ca. $^{2}/_{3}$ bis $^{3}/_{4}$ der Patienten leiden zusätzlich unter einer Agoraphobie, sie erreichten laut einer Untersuchung von Bandelow (1995) 60,4% dar, lediglich 10,7% sind an einer alleinigen Agoraphobie erkrankt. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich dieses Krankheitsbild in der Regel erst 6 Monate nach dem ersten Auftreten einer Panikattacke manifestiert (Noyes et al. 1986; Bandelow et al.1996a). Typische Situationen, in denen Panikattacken auftreten, sind im nachfolgenden Diagramm dargestellt.

Abbildung 1 Situationen, in denen Panikattacken auftreten



(de Beurs et al. 1994 aus Bandelow (2001) S. 23)

Gemäß dieser Studie von de Beurs et al. (1994) entstehen Panikattacken in nur 31% der Fälle in typischen agoraphobischen Situationen wie in Kaufhäusern, auf der Straße, in Gaststätten oder öffentlichen Verkehrsmitteln.

1.3 Epidemiologie und Komorbidität

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. 6,9-8,9% aller Menschen leiden mindestens einmal in ihrem Leben unter einer Episode von Panikstörung und Agoraphobie (Kessler et al. 1994; Wittchen et

al. 1992), wobei diese sich laut Klerman et al. (1993) über alle sozialen und Einkommensschichten gleichmäßig verteilen. Die internationalen Studien von Katschnig und Amering (1990) und Klerman et al (1993) bestätigen sie als multikulturell auftretendes Phänomen.

Etwa ein Drittel der Personen mit Panikstörungen und die Hälfte derer mit vereinzelten Panikattacken erfüllen ebenfalls die Diagnosekriterien für eine Agoraphobie (Weissman 1994). Wie bereits angeschnitten weisen nach einer Untersuchung von Bandelow (1995) 60,4% der Patienten eine Panikstörung mit Agoraphobie, 28,9% eine Panikstörung ohne Agoraphobie und 10,7% eine Agoraphobie ohne Panikstörung auf.

Das mittlere Ersterkrankungsalter liegt zwischen 20 und 30 Jahren und damit höher als bei spezifischen Phobien und niedriger als bei der generalisierten Angststörung (Margraf und Schneider 1990; Massion et al. 1993). Im Alter von über 44 Jahren stellen Neuerkrankungen eine Ausnahme dar.

Frauen erkranken laut Kessler et al. (1994) zwei- bis dreimal häufiger an einer Panikstörung und Agoraphobie als Männer. Im Gegensatz dazu finden Goisman et al. (1994) und Camino et al. (1987) ein nahezu ausgewogenes Geschlechtsverhältnis bei Menschen mit einer reinen Panikstörung.

Für eine allgemeine Zunahme von Panikerkrankungen gibt es jedoch derzeit keinen empirischen Anhalt (Bandelow 2001).

Eine hohe Komorbidität der Panikstörung und Agoraphobie mit anderen Angststörungen, somatoformen Störungen, Abhängigkeitserkrankungen sowie Depressionen wurde in bisherigen epidemiologischen Studien übereinstimmend nachgewiesen (z.B. Weissman et al. 1997).

Ein besonders hohes Risiko besteht hinsichtlich zusätzlicher affektiver Störungen. Es wurde gezeigt, dass Patienten, die unter einer Panikstörung mit Agoraphobie leiden, ein 15-fach höheres Risiko und Patienten, die nur unter Panikstörung leiden, ein 18-fach höheres Risiko mit sich tragen, zusätzlich an einer affektiven Störung zu erkranken (Boyd et al. 1984). So leidet nach Wittchen und Essau (1993) nahezu die Hälfte der Patienten mit einer Panikstörung begleitend unter einer klinisch relevanten Depression. Diese Erkenntnisse sind vornehmlich von prognostischer Bedeutung, sind doch laut Lépine et al. (1993) und Massion et al. (1993) gerade bei einer sekundär entwickelten Depression höhere Suizidraten infolge einer Panikstörung zu beobachten.

Weitere durchaus häufig vorkommende Zweitdiagnosen sind zudem Persönlichkeitsstörungen (Hoffart et al. 1995), Zwangserkrankungen (Rasmussen und Eisen 1994), die generalisierte Angststörung (Brown und Barlow 1992), die hypochondrische Störung (Noyes et al. 1994), Essstörungen (Brewerton et al. 1995), sowie schädlicher Alkoholgebrauch und Alkoholabhängigkeit (Brady und Lydiard 1993). Grund hierfür ist laut einer Studie von Kushner et al. (2000) der anxiolytische Effekt, den gewisse Individuen mit bestimmten psychologischen Charakteristiken als „Selbst-Medikation“ wahrnehmen. Dahingegen sehen Karterndal und Realini (1999) die Abhängigkeit von Substanzen meist schon vor dem Beginn der Panikstörung, der Alkohol, würde nur bei wenigen Teilnehmern zur Selbst-Medikation konsumiert. In der Studie von Breslau und Klein (1999) wird im Bezug auf das Suchtmittel Nikotin ein Zusammenhang zum Auftreten der ersten Panikattacke dargelegt.

Panikpatienten zeigen im Vergleich zu anderen psychiatrischen Störungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Suizidversuches (Friedmann et al. 1999), während die Häufigkeit von Gedanken an einen Selbstmord knapp 33% beträgt. Die Schwere der Panikstörung, eine komorbide Depression sowie das gleichzeitige Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung wurden hierfür als Grundvoraussetzungen angenommen (Starcevic et al. 1999).

Die nachfolgende Tabelle zeigt nochmals einen umfangreichen Überblick über die Komorbidität von Angststörungen nach einer Untersuchung von Magee et al. (1996) in Bezug auf die häufigsten anderen psychischen Erkrankungen und vergleicht diese miteinander.

Tabelle 7 Komorbidität von Angststörungen mit anderen psychischen Störungen

		Agoraphobie	***Einfache Phobie***	***Soziale Phobie***
	Major Depression	*45,9*	*42,3*	*37,2*
	Dysthymie	*16,0*	*15,8*	*14,6*
	Manie	*8,6*	*8,0*	*5,1*
	Generalisierte Angststörung	*19,8*	*16,0*	*13,3*
	Agoraphobie	*-*	*27,0*	*23,3*

	Einfache Phobie	*45,6*	*-*	*37,6*
	Soziale Phobie	*46,5*	*44,5*	*-*
	Panikstörung	*21,6*	*14,8*	*10,9*
	Panikattacken	*35,8*	*27,0*	*20,7*
	PTSD	*22,6*	*19,7*	*15,8*
	Substanzmissbrauch	*36,3*	*39,4*	*39,6*
	Irgendeine andere psychische Störung	*87,6*	*83,4*	*81,0*

(nach Magee et al. 1996, S.163)

1.4 Verlauf und Folgen

Es ist mittlerweile gezeigt worden, dass nicht alle Patienten vollkommen von einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie geheilt werden können. Diese Tatsache ist sowohl auf eine hohe Chronifizierungs- und Rezidivrate als auch auf eindeutig unzulängliche Behandlungen zurückzuführen. Laut Untersuchungen von Bandelow et al. (1995) erfährt lediglich ein Bruchteil der Erkrankten in Deutschland wirksame Behandlungen gemäß neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Unbehandelt nimmt die Störung in der Regel einen chronischen Verlauf, wobei 50 bis 80% der Patienten eine leichte Verbesserung ohne vollkommene Gesundung erfahren. Nur 10 bis 30% der Patienten werden geheilt, während jedoch ein ebenso großer Teil mittelschwere bis schwere Symptome aufweist. Die Prognose kann mit Hilfe von adäquater Medikation sowie Verhaltenstherapie verbessert werden (Ebert 2001).

Nach Untersuchungen von Noyes et al.(1990) sind, ähnlich wie bei der erhöhten Suizidalität, komorbide Depressionen, ein starkes phobisches Vermeidungsverhalten, die Schwere der Symptomatik zum erstmaligen Erhebungszeitpunkt und Persönlichkeitsstörungen als Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf der Störung über einen Zeitraum von 3 Jahren überaus bedeutsam.

Während Panikattacken gewöhnlich im Alter von 26-29 Jahren, die Agoraphobie durchschnittlich ein halbes Jahr später auftreten, findet eine erste fachärz-

tliche bzw. psychologische Behandlung bei den meisten Patienten jedoch erst ca. im Alter von durchschnittlich 36 Jahren statt.

Meist ist im 4.-5. Lebensjahrzehnt eine Abnahme der Symptomatik zu beobachten. Im Allgemeinen ist der Verlauf der Erkrankung oft als „schubförmig“ mit symptomfreien Intervallen zu beschreiben (Bandelow 2001).

Die Untersuchung von Coryell et al. (1983) erwies eine langfristig schlechtere Prognose für Patienten mit Panikstörung im Vergleich zum Krankheitsbild der depressiven Störung.

1.5 Aktuelle Therapiekonzepte für Panikstörung und Agoraphobie

Im Wesentlichen basiert die Therapie auf drei verschiedenen Behandlungsstrategien: Pharmakotherapie, Psychotherapie und adjuvanten Maßnahmen verschiedenster Art. Diese werden ebenfalls zunehmend in Kombinationen angewendet. Als Ziel dieser unterschiedlichen Therapien wird eine Beseitigung der Panikattacken, eine Reduzierung der Erwartungsangst sowie des angsterfüllten Vermeidungsverhaltens angesehen. Der Erfolg dieser Therapie ist allerdings einerseits stark von der Compliance des Patienten, andererseits von einer ausführlichen Aufklärung des Patienten über Nebenwirkungen abhängig (Bandelow 2001).

1.5.1 Pharmakotherapie

Zu den wirksamsten Medikamenten zählen derzeit selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), trizyklische Antidepressiva (TZA), Benzodiazepine und Hemmstoffe der Monoaminooxidase (MAO-Hemmer) (Bandelow et al. 2008).

Nach Ballenger (1993) kann 75% aller Betroffenen allein mit diesen geholfen werden. Es werden folgend die einzelnen Medikamentengruppen hinsichtlich ihrer Wirkung, Nebenwirkung und therapeutischen Verwendung kurz vorgestellt.

1.5.1.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) Venlafaxin

SSRI sind genau wie auch die trizyklischen Antidepressiva bei allen Depressionen indiziert und eignen sich aufgrund des Fehlens sedativer Effekte besonders zur Anwendung bei Depressionen mit Angstzuständen. Sie weisen ein vergleichsweise günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als trizyklische Antidepressiva. Positive Erfolge wurden besonders auch bei Patienten mit Panikstörung, Zwangsstörung oder sozialen Phobien gemacht.

Bekannte unerwünschte Wirkungen der SSRI/SNRI sind beispielsweise Magen-Darm-Beschwerden, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit und Schwindel, Schlaflosigkeit oder Parästhesien. Aufgrund der fehlenden Kardiotoxizität und der geringen Kreislaufeffekte sind Nebenwirkungen, die bei anderen Antidepressiva häufiger zu beobachten sind, eher weniger oft zu finden (Estler 2000).

Im Handel sind zurzeit die Substanzen Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram und Fluvoxamin erhältlich. Der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Venlafaxin ist in seiner klinischen Wirkung den SSRI sehr ähnlich (Bandelow et al. 2008).

1.5.1.2 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Trizyklische Antidepressiva bilden eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von Panikerkrankungen, sie sind in den vergangenen Jahren jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungen weitgehend durch SSRI verdrängt worden. Meist wird die Einnahme von Gewichtszunahme, Mundtrockenheit oder Sedierung begleitet (Bandelow et al. 2008) Die antidepressive Wirkung tritt erst nach längerer Behandlungsdauer ein, da sie mit adaptiven Vorgängen in Folge der chronischen Erhöhung von Serotonin- und Noradrenalinkonzentrationen im synaptischen Spalt zusammenhängt. (Bandelow 2006).

Das trizyklische Antidepressivum Imipramin gehört zu den am meisten untersuchten Medikamenten seiner Gruppe. Es zeigt ein ausgewogenes Verhältnis zwischen dämpfenden und antriebssteigernden Wirkkomponenten und zeigte in der *Cross National Collaborative Panic Study* 1992 in der Gegenüberstellung zu Alprazolam und Placebo nach achtwöchiger Behandlung eine vergleich-bare Wirksamkeit wie Alprazolam. Obwohl sich im Gegensatz zu Imip-

ramin Alprazolam als klinisch verträglicher erwies, zeigten beide eine deutlich höhere Wirksamkeit gegenüber Placebo (Curtis GC et al. 1993).

Clomipramin, eine weitere, sehr gut untersuchte Substanz in diesem Kontext, zeigte sich in vielen Studien gegenüber Placebo stets als überlegen (Bandelow et al. 2000), jedoch verursachte es deutlich mehr Nebenwirkungen als z.B. die SSRI Paroxetin (Lecrubier et al. 1997) oder Citalopram (Wade et al. 1997).

1.5.1.3 Benzodiazepine

Diese Medikamentengruppe bewirkt eine vermehrte Gleichgültigkeit gegenüber angsteinflössenden Eindrücken (Anxiolyse), hinzu kommt eine beruhigende (sedativ), Krampfneigungen unterdrückende (antikonvulsiv) und Skelettmuskulaturtonus senkende Wirkung. Benzodiazepine zeigen einen sehr raschen Wirkungseintritt und ein großes anxiolytisches Potential (Estler 2000). Da die Verträglichkeit sehr gut ist, eignet es sich als *stand by*-Präparat für Patienten, die eine medikamentöse Langzeittherapie nicht gestatten oder benötigen. Benzodiazepine können bei längerem Gebrauch zur Abhängigkeit und zu Toleranzeffekten führen. Aus diesem Grund sind sie bei Patienten mit vorangegangener Suchterkrankung (Alkohol, Drogen, Psychopharmaka) kontraindiziert (Bandelow 2008). Das Abhängigkeitspotential kann schon nach kurzer Therapiedauer zu Entzugssymptomen führen, welche sich als Depression, Angst, Schlafanomalie, akute Psychose, Delir und Alpträume darstellen. Weitere unerwünschte Wirkungen können sich als Benommenheit, Müdigkeit, Koordinationsstörungen, Ataxie und Verschlechterung der geistigen und psychomotorischen Funktionen zeigen (Estler 2000).

1.5.1.4 Monoaminooxidasehemmer (MAOH)

Hier wird unterschieden in Substanzen, die über eine selektive reversible Hemmung der MAO-A wirken (Moclobemid) und andere, die über eine nichtselektive irreversible Hemmung der MAO-A und der MAO-B wirken (Tranylcypromin) (Estler 2000). Die MAOH bewirken unter anderem die Speicherung von Serotonin und Dopamin im Zentralnervensystem, so dass es zu einer allgemeinen Antriebssteigerung kommt (Lüllmann und Mohr 2001). Die im Vordergrund stehende Antriebssteigerung geht nach ca. 2 Wochen in einen stimmungsaufhellenden Effekt über.

Irreversible, nicht-selektive MAOH sind, aufgrund ihrer massiven Neben - wie auch Wechselwirkungen heutzutage vollständig in den Hintergrund getreten.

Das für Panikstörungen am besten untersuchte, wirksame MAOH Phenelzin steht in Deutschland nicht zur Verfügung und das zugelassene Tranylcypromin ist bis jetzt in keiner PDA-Studie auf seine Wirksamkeit bei Panikstörung getestet worden.

Die Einnahme von reversiblen selektiven MAOH kann durch den gestörten Abbau körpereigener Monoamine zu Erregungsbildern und Unruhezuständen mit Schlafstörungen (hypomanischen Zuständen) führen, sie ist jedoch im Allgemeinen mit weniger schweren Nebenwirkungen unbedenklich (Estler 2000). Für Moclobemid beispielsweise konnte eine ebenso gute Wirksamkeit bei Panikstörungen innerhalb von Vergleichsuntersuchungen mit Clomipramin (TZA) (Krüger und Dahl 1999) und mit Fluoxetin (SSRI) (Tiller et al. 1999) nachgewiesen werden. Im Bezug auf das agoraphobische Vermeidungsverhalten, die Lebensqualität und die phobischen Ängste zeigen MAOH genau wie trizyklische Antidepressiva eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo (Ballenger et al. 1977; Sheehan et al. 1980).

Generell werden MAOH unter anderem zur Behandlung depressiver Störungen mit ausgeprägter Hemmung des Antriebs eingesetzt. Im Krankheitsbild der Panikstörung werden sie aufgrund ihrer zahlreichen Neben- und Wechselwirkungen lediglich verordnet, wenn die Gabe von SSRI/SRNI erfolglos blieb (Bandelow et al. 2008).

1.5.2 Psychotherapie

Die Psychotherapie besitzt neben der Pharmakotherapie eine große Bedeutung in der Behandlung von Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie. Sie wird grob unterteilt in die Verhaltenstherapie, die psychodynamisch orientierte Therapie (psychoanalytische Therapie) und andere Psychotherapien:

1.5.2.1 Verhaltenstherapie

Seit der Neudefinition der Begriffe „Panikstörung“ und „Agoraphobie“ im DSM-III (APA 1980) existieren zahlreiche neuere Studien, die die Wirksamkeit der behavioralen Psychotherapie im Vergleich zu Kontrollgruppen belegen (Bandelow 1995; Bandelow et al. 1995). Die verhaltenstherapeutischen Techniken können in historischer Reihenfolge in die systematische Desensibilisierung (Wolpe 1958), die Expositionstherapie (Marks und Horder 1987) und die kognitive Verhaltenstherapie (Beck et al. 1985; Beck et al. 1992) unterteilt werden.

Systematische Desensibilisierung

Gemäß dem „Angstgrad“ werden hier die angstauslösenden Stimuli in eine hierarchische Reihenfolge gebracht und dem Patienten anschließend, gesteigert vom weniger angstauslösenden bis zum stärksten Stimuli, vorgeführt. Sollte es zum Entstehen von Angst kommen, wird die Übung abgebrochen. Das Ziel dieser Therapie ist ein Erlernen adäquater Verhaltensweisen innerhalb der Stimulationssituationen. In drei von fünf Studien zeigte sich diese Methode der Verhaltenstherapie im Vergleich zur psychodynamischen Therapie überlegen (Gelder et al. 1967; Gillan und Rachman 1974; Lazarus, 1961). Dem gegenüber steht beispielsweise die Untersuchung von Zitrin et al. (1978), in der kein Unterschied gezeigt werden konnte. Die Weiterentwicklung dieser Methode führte später zur In-Vivo-Expositionstherapie, welche sich besonders bei Agoraphobikern als wirksam erwies (Marks und Horder 1987).

Expositionstherapie

Der Patient wird direkt mit dem realen angstauslösenden Stimuli konfrontiert (flooding), um einen veränderten Umgang mit Ängsten und Panikgefühlen zu erlernen. Hierbei soll der angstauslösende Stimuli nicht verdrängt werden, sondern auf körperlicher und emotionaler Ebene zugelassen werden. Nach gewisser Zeit kommt es zum Abflauen dieser Angstreaktion (fading). Bei 7 von 9 Studien waren die Erfolge der Expositionstherapie bei Agoraphobie im Vergleich zu den anderen Verhaltenstherapien größer (Bandelow 2001).

Kognitive Verhaltenstherapie

Der Therapeut untersucht gemeinsam mit dem Patienten die bei ihm auftretenden körperlichen Sensationen, wie z. B. einen erhöhten Herzschlag, auf Gutartigkeit oder Bösartigkeit. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich kognitive Irrtümer erkennen und widerlegen. In 10 von 14 Studien zeigte sich die kognitive Verhaltenstherapie bei Panikpatienten mit Agoraphobie effizienter als die Kontrollbedingungen (Bandelow 2001).

1.5.2.2 Psychodynamisch orientierte Verhaltenstherapie

Die psychodynamisch orientierte Verhaltenstherapie befasst sich mit den unbewussten Konflikten und verdrängten Inhalten, die ins Bewusstsein zugerufen werden sollen. Innerhalb der Therapie werden diese dann aufgearbeitet und dadurch einer Bearbeitung zugänglich gemacht. Nach König (1984) ist es wichtig, dass der Patient reale Risiken, wie z. B. die Möglichkeit zu verunglü-

cken oder schwer zu erkranken, als lebensimmanentes Risiko akzeptieren kann.

Die Wirksamkeit psychodynamisch orientierter Therapien bei Panikpatienten konnte seit der Einführung des Begriffes „Panikstörung“ 1980 bislang durch nur wenige Studien untersucht werden. Zum einen ist dies durch die von Tiefenpsychologen oft fehlende Anerkennung des Begriffs „Panikstörung“ zu erklären, zum anderen durch die Dauer der psychodynamischen Behandlung, die placebokontrollierte Studien nur schwer durchführbar werden lassen. Milrod und Shear (1991) widmeten sich einer computergestützten Literaturrecherche der psychoanalytischen Literatur und fanden 35 Patienten, welche den diagnostischen Kriterien der Panikerkrankungen entsprachen und, im Gegenteil zu den Ergebnissen von Grawe et al. (1994), positive Erfolge hinsichtlich der Reduktion von Angst zeigten. Es handelt sich hierbei jedoch allerdings um Fallberichte und nicht um eine kontrollierte Studie.

Andere Studien verglichen die psychodynamische Therapie mit anderen Therapietechniken, wie z. B. Hoffart und Martinsen (1990), die die rein psychodynamische Therapie mit einer Kombination aus psychodynamischer- und Expositionstherapie verglichen und durch die Kombination der Therapien bessere Erfolge erzielten. Innerhalb einer weiteren Studie wurde die Behandlung mittels Clomipramin mit einer Kombination aus Clomipramin und psychodynamischer Therapie verglichen. In beiden Untersuchungen war eine vollständige Rückbildung von Panikattacken zu beobachten (Wiborg und Dahl 1996).

1.6 Neurobiologie der Panikstörung

1.6.1 Pathogenese

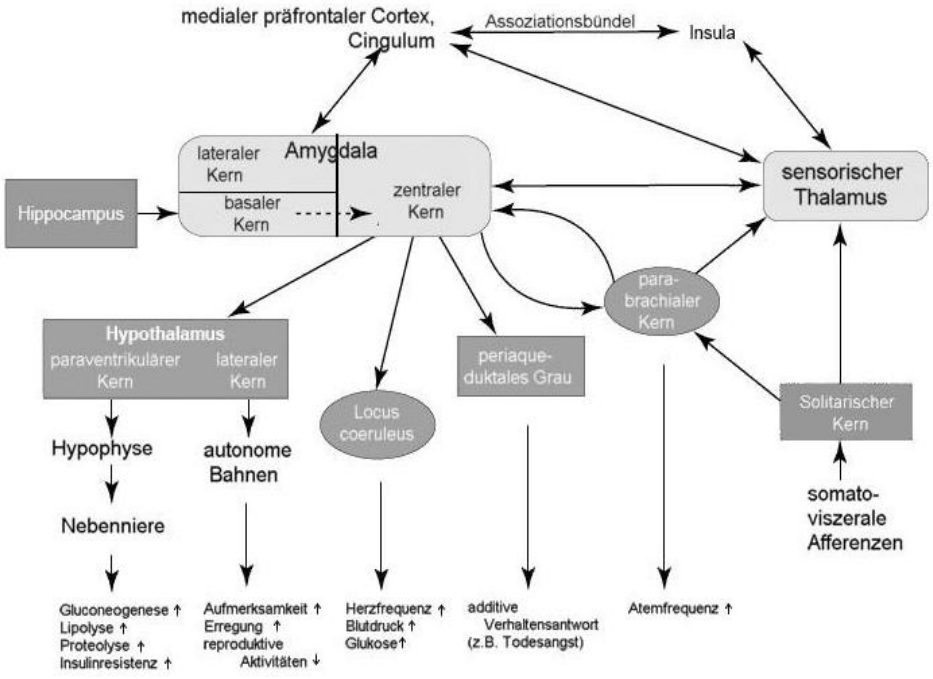
Von allen Angststörungen ist die Neurobiologie der Panikstörung am besten untersucht worden. Neben zahlreichen Vergleichsstudien von Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollpersonen führten ebenso Erkenntnisse über die Pharmakologie bestimmter Medikamente zum heutigen Stand der Wissenschaft.

Großes Interesse gilt hierbei neben der Netzwerkhypothese von Gorman et al. (2000) auch den Veränderungen der Neurotransmitter wie Noradrenalin und Serotonin, den Einflüssen des Benzodiazepin-GABA-Rezeptor-Komplexes und einer Fehlregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse.

1.6.1.1 Die Netzwerkhypothese

Eine neuroanatomische Modellvorstellung der ablaufenden Prozesse der akuten Panikattacke wurde von Gorman et al. (2000) in einer weiterentwickelten Version des sogenannten „Angstnetzwerk“ (Abbildung 2) vorgestellt.

Abbildung 2 Neuroanatomische Wege der viszerosensorischen Information im Gehirn



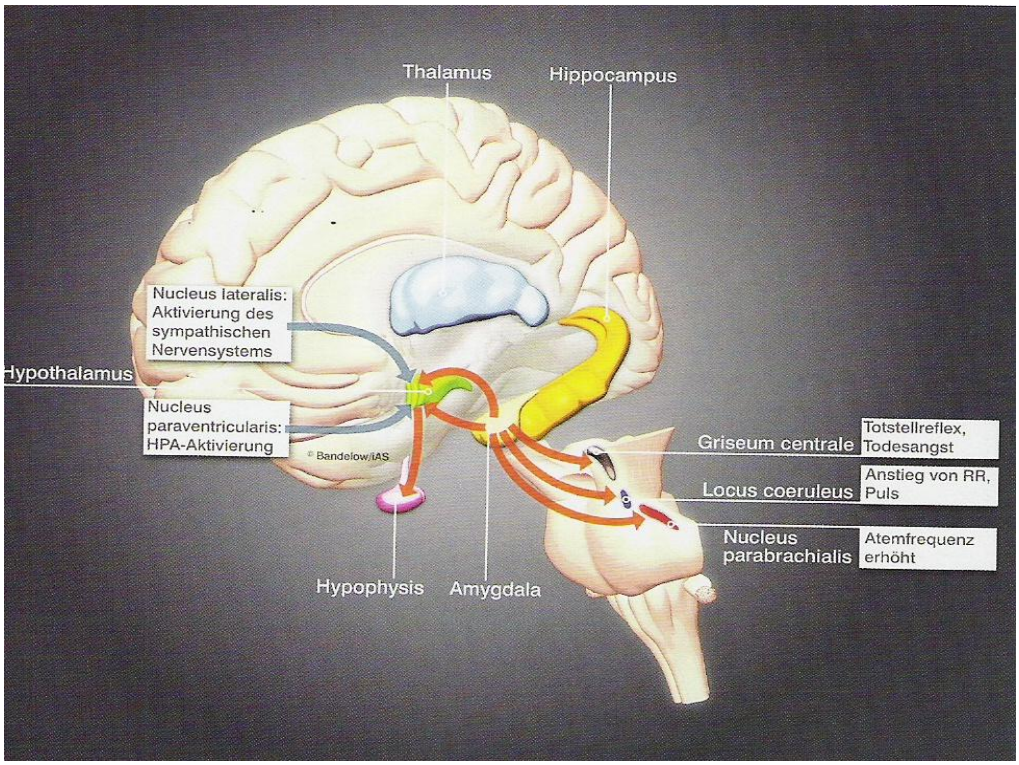
(modifiziert nach Gorman et al. 2000, S. 495)

Es handelt sich um eine Reihe von untereinander verschalteten Hirnstrukturen und Transmittersystemen, die bei der Regulation von Angst und Panik eine wichtige Rolle spielen. Das komplexe Netzwerk beinhaltet die Nucleus centralis und lateralis der Amygdala, Hirnstamm, Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus, Locus coeruleus, das periaquäduktale Grau und den medialem präfrontalem Cortex (Gorman et al. 2000; Gorman et al. 1989).

Eine zentrale Stellung innerhalb dieses Netzwerkes nimmt der Mandelkern ein (Amygdala). Er dient als Koordinierungsstelle für die autonome und behaviorale Reaktion während einer Panikattacke (Davis 1992).

Von der Amygdala aus läuft eine Reihe von Projektionen in verschiedene andere Kerngebiete, wie die nachfolgende Abbildung von Bandelow (Bandelow 2001, S. 96) graphisch darstellt.

Abbildung 3 Auslösung von Furcht- und Angstreaktionen



(Bandelow 2001, S. 96)

So wird über eine dieser Projektionen der Hirnstamm aktiviert und neben anderen Effekten die Atmung beschleunigt. Des Weiteren projeziert die Amygdala zum Nucleus lateralis des Hypothalamus. Dieser Vorgang wird für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems verantwortlich gemacht. Über einen anderen Weg wird auch der Locus coeruleus stimuliert, was wiederum in einer erhöhten Noradrenalin-Ausschüttung und unter anderem einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz resultiert. Eine direkte Aktivierung des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus durch Projektionen der Amygdala bewirkt nach diesem Modell die Aktivierung des Stresshormonsystems. Projektionen zum periaquäduktalem Grau werden mit Abwehrverhalten, Bewegungsstarre („postural freezing“) und weiteren angstspezifischen Verhaltensweisen in Verbindung gebracht. Die Entstehung antizipatorischer Angst wird im limbischen System vermutet, während ein eventuelles Vermeidungsverhalten durch eine Aktivierung von Bereichen des präfrontalen Cortex entsteht. Wichtiger Bestandteil dieses Modells ist die wechselseitige Beeinflussung seiner Komponenten. Denn neben den beschriebenen Projektionen existieren noch zahlreiche andere, teilweise gegenläufige Verbindungen. In diesem Kontext kann beispielsweise die Verschaltung zwischen Amygdala und Hirnstamm angebracht werden. So wird nicht nur die Atmung durch die Aktivierung der Amygdala angeregt, sondern bewirkt eine nun beschleunigte Atmung über

Cortex und Thalamus im Gegenzug eine Stimulation der Amygdala (Bandelow 2001).

Neuere Studien beispielsweise weisen darauf hin, dass Angsterkrankungen möglicherweise Folge einer reduzierten Hemmung der Amygdala durch den präfrontalen Cortex sein könnten (Domschke et al. 2006).

Die Atemkontrollzentren im Hirnstamm scheinen bei Panikpatienten besonders empfindlich auf erhöhte CO2-Werte im Sinne eines „falschen Erstickungs-Alarms“ (Klein 1993) zu reagieren. In Anbetracht der Erkenntnisse entsteht eine Panikattacke nicht an nur einem singulären Ort des „Angstnetzwerks“. Es wird vielmehr ein gestörtes Zusammenspiel dieser Zentren vermutet, welches letztendlich das Auftreten einer Panikattacke ermöglicht. Hierbei verstärken sich wohl Störungen einzelner Glieder durch die komplexe Verschaltung im Sinne eines „Dominoeffektes“.

Zusammenfassend scheint bei der Panikstörung eine Übererregbarkeit des gesamten „Angstnetzwerkes“ vorzuliegen.

1.6.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Auf der Suche nach Ursachen der Panikerkrankung wird vielfach eine Störung der HPA-Achse diskutiert. Physiologisch dient diese Achse der Regulation diverser Stoffwechselreaktionen durch Sekretion von Glukokortikoiden (Kortisol) und der Regulation der psychophysiologischen Stressreaktionen. Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde bilden hierbei einen Regelkreis. Als Reaktion auf verschiedenartige Stimuli werden dabei vom Hypothalamus Corticotropin-Releasing-Hormone ausgeschüttet. Dieses CRH, das vor allem im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sezerniert wird, gelangt über das portale Gefäßsystem zur Hypophyse und führt hier zu einer Aufspaltung von Proopiomelanokortin zu Adrenocorticotropem Hormon (ACTH, auch Corticotropin genannt) und anderen Peptiden. Über den Blutkreislauf gelangt ACTH zur Nebennierenrinde, wo wiederum in der Zona fasciculata Kortisol ausgeschüttet wird. Über negative Rückkopplung hemmt Kortisol schließlich die CRH - und ACTH - Freisetzung auf Hypothalamus und hypophysärer Ebene. Kortisol, der wichtigste Vertreter der Glukokortikoide beim Menschen, spielt eine zentrale Rolle bei der biologischen Reaktion eines Organismus auf Stress bzw. Anpassungsvorgänge (Munck et al. 1984). Außerdem ist die Freisetzung von Kortisol im Verlauf einer Stimulation der HPA-

Achse ohne Zweifel ein wichtiges physiologisches Korrelat von Angst (Cameron und Nesse 1988).

Afferenzen/Steuerung:

Die HPA-Achse wird im Wesentlichen vom Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gesteuert. Dieser zentrale „Kontrollpunkt“ wird wiederum durch Systeme des Hirnstamms (hauptsächlich noradrenerg, adrenerg oder serotonerg), durch endokrine Einflüsse, durch Systeme des Vorderhirns, sowie durch andere Kerne des Hypothalamus reguliert (Huether und Rüther 2000).

Systeme des Hirnstamms:

Eine Stimulation des Locus coeruleus kann die HPA-Achse aktivieren. Diese Aktivierung scheint über indirekte Bahnen abzulaufen, möglicherweise über Hirnareale, die auf einem höheren Level Stressreize verarbeiten, z.B dem präfrontalen Cortex, dem Hippocampus und der Amygdala (Herman et al. 1996). Wird vom Locus coeruleus Noradrenalin ausgeschüttet, gelangt dieses auf indirektem Wege zum Nucleus paraventricularis und führt hier zu einem CRH-Anstieg. Andere Hirnstammsysteme scheinen über noradrenerge, serotonerge und adrenerge Verbindungen einen direkten Einfluss auf den Nucleus paraventricularis zu haben. Die serotonergen Neurone von den dorsalen Nuclei raphes haben vielfältige Verbindungen zum Nucleus paraventricularis. Serotonin scheint komplexe Wirkungen auf die HPA-Achse zu haben, wobei inhibitorische und exzitatorische Wirkungen möglich sind (Huether und Rüther 2000).

Endokrine Einflüsse:

Aus dem Blutkreislauf wird der Nucleus paraventricularis durch Zytokine beeinflusst, die auch Kontakte zwischen dem ZNS und dem Immunsystem herstellen. Peripher ausgeschüttete endokrine Substanzen können ebenfalls den Nucleus paraventricularis erreichen und so Blutdruck sowie den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt durch eine HPA-Achsen Aktivierung, regeln. Der stimulierende Effekt von CRH auf die ACTH-Freisetzung wird durch Substanzen wie antidiuretisches Hormon, Vasopressin, vaso-intestinales Peptid, Angiotensin II und Neuropeptide wie z.B CCK-4 verstärkt (Delbende et al. 1992). Artriales natriuretisches Hormon (ANH), sowie Glukokortikoide (Rückkopplungsmechanismus) haben einen hemmenden Einfluss auf die HPA-Achse. Der hemmende Einfluss des ANH ist möglicherweise durch einen negativen Effekt auf die

Aktivität des Locus coeruleus oder/und einem Antagonismus zum Vasopressin bedingt (Gutkowska et al. 1997).

Einflüsse des Vorderhirns und des limbischen Systems:

Signale zur Steuerung der HPA-Achse kommen aus dem Hippocampus-Amygdalakomplex und dem Interstitialkern der Stria terminalis (Gorman et al. 2000). Auch der mediale präfrontale Cortex und das Septum haben inhibitorische Einflüsse auf die HPA-Achse (Herman et al. 1996). Der Hippocampus scheint eine wichtige Rolle in der HPA-Achsen-Regulierung und Feedback-Hemmung zu spielen (Herman et al. 1996). Er hat komplexe Verbindungen zum Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (Herman und Cullinan 1997) und ist ein wesentliches, übergeordnetes Steuerungselement der CRH-Freisetzung. Zirkulierende Glukokortikoide finden im Hippocampus eine hohe Dichte von Rezeptoren, die über Efferenzen der Stria terminalis zum Hypothalamus eine weitere CRH-Freisetzung hemmen. Im Gegensatz zum Hippocampus hat die benachbarte Amygdala, indem sie die CRH-Sekretion steigert, einen stimulierenden Effekt auf die HPA-Achse. Glukokortikoide haben auf diesen Komplex einen verstärkenden Effekt, d. h. zirkulierndes Kortisol hat im Hippocampus und der Amygdala einen gegenteiligen Effekt auf die Aktivität der HPA-Achse (Herman und Cullinan 1997). Der Hippocampus ist an der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten und der kognitiven Beurteilung komplexer Stimuli beteiligt und kann durch seinen komplexen Einfluss auf die HPA-Achse einen Mechanismus zur Verfügung stellen, durch den Stressreaktionen aufgrund früherer Erfahrungen feinabgestimmt werden. Die Amygdala spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Auslösung einer Reaktion auf Stressstimuli, sie vermittelt allerdings reflexive, kognitiv nicht bewertete, genetisch mitgeprägte Reaktionen. Hippocampus und Amygdala bilden in Bezug auf die HPA-Achse eine funktionelle Einheit, die über die Interstitialkerne der Stria terminalis verbunden sind. Ein Stimulus kann so über die Amygdala zu einer unmittelbaren Schreckreaktion führen, während der Hippocampus über eine bewusste Assoziation, dass dieser Stimulus keine Bedrohung darstellt, ein rasches Ende der Angstreaktion vermitteln kann. Fällt die Bewertung im Hippocampus jedoch dahingehend aus, dass der Stimulus als relevante Bedrohung ausgelegt wird, wird zusätzlich zur schnellen vegetativen und neurohumoralen Reaktion der Amygdala, durch den Hippocampus eine mit Vorerfahrungen abgeglichene Lösungsstrategie bereitgestellt. Solche Reaktionen unterliegen individuellen Konditionierungsprozessen in der Entwicklung und bedingen so ei-

ne individuell unterschiedliche Empfindlichkeit für bedrohliche oder neue Situationen.

Einflüsse aus anderen Kernen des Hypothalamus:

Der Nucleus paraventricularis erhält weiterhin noch Afferenzen von anderen Kernen innerhalb des Hypothalamus. So wird angenommen, dass der dorsomediale hypothalamische Nucleus an Angst- und physiologischen Reaktionen bei sozialen Interaktionen, sowie an akuten Stressreaktionen beteiligt ist (Herman et al. 1996).

Vom Nucleus paraventricularis ausgehende Efferenzen:

Vom Nucleus paraventricularis ausgehende Efferenzen können Wahrnehmung, Verhalten, Affekt und Kognitionen steuern. CRH führt nicht nur zur Kortisolausschüttung, sondern spielt hierbei als Neurotransmitter eine zentrale Rolle. Der Locus coeruleus beeinflusst zwar den Nucleus paraventricularis, wird aber anders herum selbst durch CRH beeinflusst. CRH erhöht die Feuerungsrate des Locus coeruleus und damit die Noradrenalinausschüttung in kortikalen und subkortikalen Gebieten (Curtis AI et al. 1997). Es wird angenommen, dass der Locus coeruleus und die HPA-Achse über eine positive Feedbackschleife, die Stressrektionen möglicherweise verstärken und feinabstimmen kann, verbunden sind (Chrousos und Gold 1992). CRH-Neuronen innervieren auch die Raphe-Kerne und das ventrale Mesencephalon, wodurch serotonerge und dopaminerge Aktivitäten moduliert werden können (Austin et al. 1997). Wenn die HPA-Achse nach einem Bewertungsprozess aktiviert wurde, steigt der Glukokortikoidspiegel. Dies führt weiterhin zu einer Sensibilisierung des limbischen Systems und der Vorderhirn-Region für aminerge Inputs des Hirnstammes, wobei diese Hirnstammzentren aktiviert werden (De Kloet et al. 1998). Es ist denkbar, dass sich durch diese Feedbackmechanismen eine Hypersensitivität für Stressstimuli entwickelt.

1.6.2.1 Die HPA-Achse bei Patienten mit einer Panikstörung

Kortisol scheint freigesetzt zu werden, wenn sich ein Individuum in einer Situation zu orientieren versucht, die als bedrohlich, unkontrollierbar, mehrdeutig oder neu erlebt wird (Hellhammer et al. 1988). Es liegt daher nahe, dass bei Menschen, die an ständig wiederkehrenden Angstattacken leiden, Veränderungen der HPA-Achse feststellbar sind. Messungen von Kortisol und ACTH aus Plasma, Speichel und Urin dienen zur Bestimmung der basalen HPA-

Achsen-Aktivität beim Menschen. Bei Patienten mit einer Panikstörung haben sich in diesem Zusammenhang Panik-Provokationstests mit zentralvenös aktiven Substanzen zu einem wichtigen Bereich der neuroendokrinologischen Forschung entwickelt. Die anhand der genannten Methoden erhobenen Daten zur Untersuchung der HPA-Achse bei Patienten mit einer Panikstörung erbrachten allerdings teilweise kontroverse Ergebnisse.

Kortisol-Basalwerte:

Im Blut liegt Kortisol zu 90% an Plasmaeiweiß gebunden vor (75% an korticosteroidbindendes Globulin, 10% an Albumin), das übrige Kortisol zirkuliert frei. Nur das frei zirkulierende Kortisol ist biologisch aktiv (Kirschbaum und Hellhammer 1989). Eine Vielzahl von Studien untersuchte basale Plasmakortisolwerte auf der Basis von Messungen der gesamten Kortisolfraktion im Blut, die Ergebnisse waren kontrovers (Abelson und Curtis 1996; Brambilla F et al. 1992). In einer Studie von Wedekind et al. (2000) wurde erstmals die gesamte Kortisol-Fraktion, die freie Serumfraktion, sowie das Salivakortisol gemessen. In dieser Untersuchung waren alle drei genannten Fraktionen erhöht und es ergaben sich befriedigende Korrelationen zwischen den drei Fraktionen. Signifikant erhöht waren allerdings nur die Werte aller drei Fraktionen bei einer Untergruppe mit höherem Schweregrad der Erkrankung (PAS≥18) (Wedekind et al. 2000). Ein gutes Maß für das zirkulierende freie Kortisol stellen Messungen von freiem Kortisol im Urin und im Speichel dar. Für freies Kortisol im Urin von Patienten mit einer Panikstörung gibt es bislang nur wenige Untersuchungen. Wurde der Schweregrad der Erkrankung hierbei nicht berücksichtigt, zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Kortisol-Werte im Urin (Uhde et al. 1988). Untersuchungen, die den Schweregrad der Erkrankung berücksichtigten, fanden jedoch signifikant erhöhte Werte für freies Kortisol im Urin von Patienten mit schwerer Panikstörung (Lopez et al. 1990; Bandelow et al. 2000). Zusammenfassend kann also angenommen werden, dass basal erhöhte Kortisolwerte vor allem bei Patienten mit schwerer Panikstörung vorliegen.

ACTH/CRH-Basalwerte:

Auch ACTH und CRH sind Indikatoren für eine Veränderung der HPA-Achsen Funktion. Die Basalwerte von ACTH im Plasma waren in einer Studie im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht (Brambilla F et al. 1992). Eine Untersu-

chung zur CRH-Konzentratin im Liquor von Panikerkrankten konnte im Vergleich zu Gesunden keine Veränderung feststellen (Fossey et al.1996).

Untersuchung der HPA-Achsenfunktion während Panikattacken:

Da Untersuchungen während natürlich auftretenden Panikattacken relativ kompliziert sind, stützen sich Untersuchungen der HPA-Achsenfunktion während Panikattacken im wesentlichen auf künstlich induzierte Panikattacken mittels verschiedener Substanzen. Da sich aber möglicherweise chemisch provozierte Panikattacken von natürlichen, in der gewohnten Umgebung auftretenden Panikattacken unterscheiden, führten Bandelow et al. (2000) eine Untersuchung durch, bei der Panikerkrankte während einer Panikattacke selbst einen Speichelprobentest durchführten. Die Kortisolwerte dieser Speichelproben wurden mit Ruhewerten verglichen, die 24 Stunden später erhoben wurden. Es zeigte sich ein signifikanter Kortisolanstieg während der Attacken, wie er bei den meisten chemisch provozierten Panikattacken nicht beobachtet wurde. Bei chemisch induzierten Panikattacken ist die Aktivierung der HPA-Achse abhängig vom Panikogen. Panikattacken unter Laktatinfusionen führten in den meisten Studien nicht zur Erhöhung von ACTH oder Kortisol (Gorman et al. 1989; Ströhle et al. 1998; Targum 1992). Auch durch CO2-Inhalation (Gorman et al. 1989) konnte keine Erhöhung dieser Werte festgestellt werden. Cholezystokinine sind Neuropeptide, die im Hippocampus, in den Amygdalae und im zerebralen Cortex vorkommen, aber auch peripher im Gastrointestinaltrakt. Eine intravenöse Gabe von 25 µg Cholezystokinin-Tetrapeptid induziert panikähnliche Symptome signifikant häufiger bei Panikpatienten als bei Normalpersonen und geht mit einer HPA-Achsen-Aktivierung einher (Bradwejn et al. 1991). Die Symptomatik klingt nach wenigen Minuten wieder ab.

1.6.2.2 Zusammenhang mit Serotonin

Die Raphekerne in der Formatio reticularis weisen die höchste Dichte von Serotoninrezeptoren auf und werden nach Törk und Hornung (1990) als wesentliche Quelle der Serotoninproduktion des Gehirns angesehen. Ähnlich hohe Serotoninkonzentrationen konnten laut einer Untersuchung von Grove et al. (1997) nur noch im Hippocampus, im Gyrus cinguli, der Amygdala, im präfrontalen Cortex, der Substantia nigra, den Basalganglien, dem Hypothalamus und der Substantia innominata entdeckt werden, die wiederum mit der Verarbeitung von angstbesetzten Stimuli in Verbindung gebracht werden. Das seroto-

nerge System spielt bei mehreren Körperfunktionen wie Appetit, Energie, Schlaf, Stimmung und Libido eine Rolle. Dysfunktionen werden mit verschiedenen psychischen und neurologischen Störungen wie Depressionen, Aggressivität, Suizidität, Essstörungen, Angststörungen wie auch Migräne assoziiert (Bandelow 2001).

Patienten mit einer Panikstörung reagieren empfindlicher als gesunde Kontrollen auf den direkten Serotoninagonisten Metachlorophenylpiperazin, so kam es bei einmaliger Gabe von m-CPP zu einer Verstärkung ihrer Angstsymptomatik (Broocks et al. 2000).

Im Gegensatz dazu verursachten $5HT_{1a}$-Agonisten wie Ipsapiron bei Patienten eine abgeschwächte Kortisol- und ACTH-Sekretion sowie ein weniger ausgeprägtes Absinken der Körpertemperatur (Broocks et al. 2000; Lesch et al. 1992).

1.6.2.3 Zusammenhang mit Noradrenalin

Weiterhin spielt auch das noradrenerge Transmittersystem eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Angst und Panik (Sullivan et al. 1998).

70% des im Gehirn vorkommenden Noradrenalins stammt aus dem Locus coeruleus, der wiederum efferente Verbindungen beispielsweise zur Amygdala, Hypothalamus, dem Hippocampus sowie anderen Bereichen des Cortex besitzt. Die Aktivität des Locus coeruleus wird über präsynaptische α_2-Adrenorezeptoren moduliert (Nauta und Feirtag 1990).

Charney und Mitarbeiter (1984) vermuteten bei der Panikstörung eine Hypersensitivität der präsynaptischen α_2-Rezeptoren oder einer Hyposensitivität der hypothalamischen postsynaptischen α_2-Rezeptoren. Durch das Versagen der Feedback-Hemmung kann die Noradrenalin-Neurotransmission verstärkt werden (Charney und Heninger 1985; Charney et al. 1992). Des Weiteren ließen ihre Untersuchungsergebnisse auf eine Hypersensibilität von ß-Rezeptoren und ß-Herabregulation schließen (Nesse et al. 1984; Pohl et al. 1988).

1.6.2.4 Zusammenhang mit dem Benzodiazepin/GABA-Komplex

$GABA_A$- und $GABA_B$-Rezeptoren finden sich in hoher Dichte im Cortex, im Kleinhirn, im basolateralen und lateralen Amygdalakern, im Locus coeruleus und im Hippocampus (Coplan und Lydiard 1998). Benzodiazepine gelten als die zügigsten angstlösenden Medikamente, die an den GABA-(γ-Amino-

buttersäure)–Benzodiazepin-Rezeptorkomplex binden und sind in der Lage die GABA-Wirkung zu potenzieren (Ashton 1994). Zahlreiche Studien geben Hinweis auf eine Herabregulation bzw. funktionelle Unterempfindlichkeit des Benzodiazepinrezeptors bei Patienten mit Panikstörung (Roy-Byrne et al.1990). In weiteren Studien wurde mit Hilfe von PET und SPECT eine deutlich geringere Anzahl an $GABA_A$-Rezeptoren nachgewiesen (Kaschka et al. 1995), die in Hirnzentren zentralnervöser Verarbeitung von Angst am auffälligsten zu beobachten war (Malizia et al. 1998). Dennoch gilt es bislang als unwahrscheinlich, dass solche Veränderungen die direkte Ursache der Panikstörung sind (Bandelow 2006; Förstl 2005).

1.6.2.5 Zusammenhang mit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse

Die bisherigen Untersuchungen bezüglich der HPA-Achse bei Patienten mit einer Panikstörung ergaben teilweise sehr uneinheitliche Ergebnisse.

Während des Tages wurden die Werte für basales Kortison als unverändert (Brambilla F et al. 1992), in einer weiteren Untersuchung jedoch als erhöht erfasst (Wedekind et al. 2000). Dem hingegen kommt es gerade nachts zu einer deutlichen Steigerung der Kortisolausschüttung, was ebenfalls bei schwerer erkrankten Patienten beobachtet werden konnte (Abelson und Curtis 1996; Bandelow et al. 2000).

Einen chemischen Zusammenhang zwischen Panikattacken und einer Aktivierung der HPA-Achse zu finden war das Ziel einiger weiterer Studien. Weder die Stimulation von Panikattacken unter Laktatinfusionen (Gorman et al. 1989; Ströhle et al. 1998), noch durch eine CO2-Inhalation (Gorman et al. 1989) führte zu einem Anstieg von ACTH oder Kortisol bei Patienten mit Panikattacken.

Koffein und m-CPP führen bei Patienten und Kontrollpersonen in gleichem Maße zu einer stärkeren Aktivierung der HPA-Achse (Charney et al. 1985; Charney et al. 1987b). Die Gabe des α_2-Antagonisten Yohimbin sowie des Serotoninagonisten Fenfluramin vermag bei Panikpatienten eine starke Erhöhung der Plasmakortisolwerte auszulösen im Vergleich zu Kontrollen (Charney et al. 1987a).

Allerdings ist es noch nicht ganz geklärt, ob eine Dysfunktion der HPA-Achse die Ursache der erhöhten Angstsensitivität bei Panikpatienten ist oder ob die

beobachteten Veränderungen lediglich eine Folge der Störung eines anderen ZNS-Systems sind (Bandelow 2006; Förstl 2005).

1.6.3 Stimulation von Panikattacken

Die Entstehung einer Panikattacke kann, wie in Abschnitt 1.2. beschrieben, auf psychologische Weise durch auslösende Situationen oder Zustände induziiert werden. Zum anderen kennt man heute eine Reihe von pharmakologischen Substanzen mit unterschiedlichsten biologischen Eigenschaften, die zu Panikattacken nur bei Panikpatienten, nicht aber in gesunden Kontrollpersonen führen können. Hierzu gehören unter anderem Natriumlaktat, CO2, Yohimbin, Fenfluramin, Koffein, m-CPP, Noradrenalin, Adrenalin, hypertone NaCl-Lösung sowie Cholezystokinin-Analoga. Vor dem Hintergrund der neurobiologischen Erkenntnisse erscheint eine gemeinsame Endstrecke diese Substanzen, die an sehr unterschiedlichen Stellen angreifen, als äußerst unwahrscheinlich. Man geht vielmehr davon aus, dass Panikogene unspezifisch unterschiedliche Stellen des oben beschriebenen Angstnetzwerkes stimulieren. Hingegen dieser Theorie der molekularen Wirkungsweise ist ebenfalls eine unspezifische Provokation einer kognitiven Kaskade durchaus vorstellbar, da jedes Panikogen akut zu unangenehmen körperlichen Sensationen führt (Bandelow 2001).

Die experimentelle Provokation von Panikattacken

Der standardisierten Untersuchung von spontan auftretenden Panikattacken wirft aufgrund der klinischen Manifestation einige Schwierigkeiten auf. So liegt es zum einen im Wesen einer Panikattacke, dass sie unerwartet und ohne spezifischen situativen Auslöser auftritt. Zum anderen sind spontan auftretende Panikattacken hinsichtlich ihrer Dauer und Intensität auch innerhalb eines Individuums kaum miteinander zu vergleichen.

Durch die experimentelle Provokation von Panikattacken ergibt sich, neben den sogenannten Modellpsychosen der Psychatrie, eine bedeutsame Möglichkeit, das zentrale klinische Symptom beim Menschen experimentell zu erzeugen und standardisiert zu untersuchen.
Die bestehenden Verfahren zur experimentellen Provokation von Panikattacken lassen sich im Wesentlichen in zwei Gruppen zusammenfassen:
Die respiratorischen und die pharmakologischen Provokationsverfahren, die nachfolgend vorgestellt werden:

Respiratorische Provokationsverfahren

Die respiratorischen Provokationsverfahren führen über Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes zu einer Stimulation medullärer Chemorezeptoren, die an der Regulation der Atmung beteiligt sind (Ströhle 2003). Folglich kommt es zu einer zentralen Stimulation der Atmung. Zu diesen Verfahren zählen die Laktat-Infusion, sowie die forcierte Kohlendioxid-Inhalation:

Die Panikattacken auslösende Wirkung der Infusion einer 0,5molaren Natrium-Laktat-Lösung bei Patienten mit Angsterkrankung wurde erstmals bereits 1967 beschrieben (Pitts und McClure 1967) und durch eine Reihe weiterer Studien bewiesen. Eine Stimulation bei gesunden Probanden konnte nahezu ausgeschlossen werden (Gorman et al. 1989), was gleichermaßen auf Patienten mit Depression, generalisierter Angststörung, Zwangserkrankung oder sozialer Phobie zutraf (Holsboer 1993).

Der hier zugrundeliegende Mechanismus des Laktats ist bislang noch nicht ganz geklärt. Man vermutet eine durch Laktat ausgelöste Alkalose, die zu einer Vasokonstriktion der Hirngefässe führt und eine zerebrale Ischämie zur Folge hat. Im Anschluss würden über eine sogenannte intrazelluläre Azidose weitere Kaskaden in Gang gesetzt die letztendlich die eigentliche Panikattacke bildet (Charney und Bremner 1999; Bandelow 2006).

Einen nahezu vergleichbaren Effekt erzielt eine Untersuchung von Gorman et al. (1988) mit Hilfe einer forcierten Inhalation von 5%igem CO2. So wurde bei 39% der 31 untersuchten Patienten mit Panikstörung eine Panikattacke ausgelöst, jedoch nur bei einem von 13 gesunden Kontrollprobanden. Um ein rascheres Ergebnis und somit eine höhere Zuverlässigkeit bei der Provokation zu erreichen, wurde in anderen Studien 35%iges CO2 gegeben. Wie bei Laktat herrscht bislang noch Uneinigkeit bezüglich des Wirkungsmechanismus. Papp et al. (1993) vermuten eine Stimulation des Nervus vagus durch die erhöhten CO2-Werte, der dann wiederum über den Nucleus solitarius den Locus coeruleus anregt und eine Hyperventilation verursacht. Folgen sind eine verstärkte respiratorische Alkalose und Paniksymptome.

Die beschriebene Theorie findet Übereinstimmung mit der von Donald F. Klein formulierten „False suffocation alarm“-Hypothese aus dem Jahr 1993 (Hypothese des falschen Erstickungsalarms), die von der Überempfindlichkeit der CO2-Sensoren spricht. Diese senden „falschen Alarm“ und bewirken somit ei-

nen nicht realen Sauerstoffmangel, welcher bei den Patienten zu Hyperventilation, Panik und Fluchttendenz führt.

Denkbar wäre weiterhin eine Kombination der Kleinschen Theorie mit einer falschen Interpretation von allgemein viszerosensorischen Informationen im oben beschriebenen Angstnetzwerk. Laut einer Untersuchung von Carter et al. (1995) konnten die Panikattacken unter CO2-Inhalation durch die bloße Anwesenheit einer vertrauten Person reduziert werden (Bandelow 2001; Förstl 2005).

Pharmakologische Provokationsverfahren

Die üblicherweise verwendeten pharmakologischen Provokationsverfahren führen im Wesentlichen zu einer Aktivierung des Stresshormonsytems. Zu ihnen zählen unter anderem CCK-4, mCPP, Fenfluramin, der α_2-Adrenorezeptor-Antagonist Yohimbin und Koffein. CCK-4 ist die einzige dieser Substanzen, die nicht nur das Stresshormonsystem sondern auch zentral die Atmung stimuliert und somit eine Zwischenstellung zwischen den respiratorischen und pharmakologischen Provokationsverfahren einnimmt (Kandel 1999; Ströhle et al. 2000). CCK ist ein Neuropeptid, das in angstrelevanten Hirnregionen wie dem zerebralen Cortex, in der Amygdala, dem Hippocampus, im periaquäduktalen Grau und den Raphe-Kernen Bindungsstellen nachzuweisen ist.

Die mit CCK-4 ausgelösten Angstsymptome sind sowohl psychischer, als auch körperlicher Natur und gleichen, mit Ausnahme einer stärker auftretenden Übelkeit, weitgehend denen einer spontan auftretenden Panikattacke und waren bereits mit geringen Dosen provozierbar (Bradwejn et al. 1991). Auch bei gesunden Kontrollpersonen ist durch die Gabe eine Panikattacke auslösbar (de Montigny 1989). Die Studie von Geraci et al. (2002) bewies, dass eine Entstehung von Panikattacken nicht in jedem Fall an ein erhöhtes Arousal oder Stress gekoppelt sein muss. Die Probanden bekamen diese nach Einnahme von CCK-4 auch im Schlaf. Als Ursache des Wirkmechanismus vermuten Bradwejn et al. (1991) eine Hypersensitivität der CCK-B-Rezeptoren. Daneben wird die Möglichkeit einer unspezifischen Stimulation des Angstnetzwerkes nicht ausgeschlossen. (Bandelow 2006; Förstl 2005). Die pharmakologischen Auswirkungen von Yohimbin, mCPP, Fenfluramin sowie Clonidin wurden unter 1.3.1. bereits vorgestellt und werden im Nachfolgenden kurz zusammengefasst:

Noradrenerge (Yohimbin) und serotonerge (mCPP und Fenfluramin) Substanzen lösen eher diffuse Angst aus, körperliche Symptome werden weniger beeinflusst. Die orale Gabe des α_2-Adrenorezeptor-Antagonisten Yohimbin löst bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Probanden vermehrt Angst und Panikattacken aus (Charney et al. 1984), während der α_2-Adrenorezeptor-Agonist Clonidin nach Angaben von Coplan et al. (1995) zumindest bei einigen Probanden angsthemmend wirkte. Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass Patienten mit Panikstörung eine erhöhte noradrenerge neuronale Aktivität aufweisen (Charney et al. 1992). Oral verabreicht, führt der Serotonin-Agonist mCPP bei Patienten mit Panikstörung, im Gegensatz zu den gesunden Kontrollprobanden zu Angst (Charney et al. 1992). Dies kann als Hinweis für eine postsynaptische Serotoninrezeptor-Hypersensibilität bei Patienten mit Panikstörung interpretiert werden. Die Gabe von Fenfluramin, das die präsynaptische Ausschüttung von Serotonin fördert, führt laut Untersuchungen von Targum und Marshall (1989) bei Panikerkrankten ebenfalls deutlich häufiger zu Panikattacken als bei gesunden Kontrollprobanden.

Auch durch Koffeingabe lassen sich Angstsymptome experimentell auslösen, welche psychisch sowie körperlich deutlich stärker ausfallen als bei Kontrollpersonen (Charney et al. 1985) Über den zugrunde liegenden Mechanismus bestehen verschiedene Theorien: Einerseits führt die Gabe von Koffein zu erhöhten Laktatspiegeln, andererseits blockiert es zentrale Adenosin-Rezeptoren, was zu einer sekundären Aktivierung des Locus coeruleus führt (Boulenger et al. 1982).

1.6.4 Bildgebungsverfahren

In der Untersuchung der Ätiologie und Pathogenese von Panikerkrankungen haben vor allem bildgebende Verfahren zur Visualisierung der Vorgänge sowie Veränderungen in den angstrelevanten Hirnarealen enorm an Bedeutung gewonnen. Man unterteilt die modernen Bildgebungsverfahren in *strukturelle* (Umriss und Größe des Hirnareals), *funktionelle* (Bewegung und Metabolismus) sowie *molekulare* Methoden.

Zur *strukturellen Gehirnbildgebung* zählen die Computertomographie (CT) und die strukturelle Magnetresonanztomographie (sMRT):

Mit Hilfe der Computertomographie konnten eher unspezifische Ergebnisse gewonnen werden, wie erweiterte Ventrikel, leichte Atrophien, Ge-

hirn/Ventrikel-Verhältnis oder lakunäre Infarkte (Lauer und Krieg 1992; Lepola et al. 1990). Aus diesem Grund kann das CT nicht als alleiniges Untersuchungsverfahren herangezogen werden.

Im Vergleich zum CT bietet hingegen das MRT bessere Möglichkeiten der Untersuchung von angstrelevanten Hirnstrukturen: Veränderungen wurden in den Temporallappen (Ontiveros et al. 1989), dominierend auf der rechten Seite (Fontaine et al. 1990), im präfrontalen Cortex (Wurthmann et al. 1997) und im septohippokampalen Bereich (Dantendorfer et al. 1996) ermittelt. Eine deutlich reduzierte Dichte der grauen Substanz im linken Hippocampus ist das Ergebnis einer im Jahr 2003 stattgefundenen Studie von Massana et al. Vor dem Hintergrund der zahlreichen Studien kann eine Veränderung im Bereich der Temporallappen als einheitlich auftretendes Charakteristikum einer Panikattacke zusammengefasst werden (Übersicht bei Brambilla P et al. 2002).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie wird als eines der bedeutsamsten Untersuchungsmethoden der Panikattacke gesehen, da sie eine Demonstration von Hirnregionen ermöglicht, während diese aktiviert werden. Durch den Einsatz negativ-affektgeladener oder angstbesetzter Stimuli erreichten Grodd et al. (1995) beispielsweise eine sichtbare Stimulation der Amygdala bei gesunden Personen, CCK-Infusionen erzielten einen deutlich gesteigerten Blutfluss im Bereich der Arteria temporalis superficialis (Benkelfat ei al. 1995). Mittels der MR-Spektroskopie war es zudem möglich, verminderte GABA-Konzentrationen während einer Panikattacke im okzipitalen Cortex zu messen (Goddard et al. 2001).

Die *molekularmedizinischen Verfahren* zur Visualisierung von Panikattacken sind die *Single Photon Emission Computed Tomographie* (SPECT), die Positronenemissionstomographie, sowie die Magnetresonanzspektroskopie und Protonen-Echo-Planar-Spektroskopie (PEPSI):

Stimulationen von Panikattacken durch Laktatinfusion oder auch mit Hilfe des α_2-Adrenorezeptor-Antagonisten Yohimbin wurden anhand der Single-Photon-Emission Computed Tomographie visualisiert. De Cristofaro et al. (1993) ermittelten bei 7 laktatsensitiven Patienten im rechten orbito-frontalen Cortex und linken okzipitalen Cortex einen gesteigerten Blutfluss im Vergleich zu Kontrollen. Bilateral in Hippocampus und Amygdalae kam es zum gegenteiligen Effekt. Yohimbin erzielte im HMPAO-SPECT eine verminderte Stimulation

des frontalen Cortex infolge einer cerebralen Vasokonstriktion (Woods et al. 1988b).

Die Entwicklung der Positronen-Emissionen-Tomographie ermöglicht im Vergleich zur SPECT eine deutlich bessere Auflösung sowie Quantifizierbarkeit, sie kann sowohl zur Messung des cerebralen Blutflusses als auch des Glucosestoffwechsels herangezogen werden:

In den Hirnstrukturen, die nach den Erkenntnissen zahlreicher Studien (siehe oben) mit der Entstehung von Angst in Verbindung gebracht werden (Thalamus, Hypothalamus, periaquäduktales Grau), konnte bei gesunden Kontrollpersonen in einem klassischen Konditionierungsexperiment mit Ausnahme der Amygdala eine Zunahme des Blutflusses gleichermaßen im somatosensorischen und Assoziationscortex und im Gyrus Cinguli ermittelt werden. (Fredrikson et al. 1995; Furmark et al. 1997). Unter zusätzlicher Anwendung von F-Fluorodeoxyglucose zeigte sich bei Kranken, verglichen mit gesunden Probanden, bilateral ein deutlich höherer Glucosestoffwechsel in Amygdala, Hippocampus, Thalamus sowie in den mittleren Gehirnarealen Pons, Medulla und Cerebellum (Sakai et al. 2005).

Vor dem Hintergrund, dass eine Laktatinfusion zu einer Steigerung der Laktatkonzentration im Gehirn führt, wird dieser Effekt in gleichmäßiger Ausprägung wesentlich bei Panikpatienten beobachtet (Dager et al. 1999). Visuell kann dieser Vorgang sowohl durch die Magnetresonanzspektroskopie, wie auch durch die Protonen-Echo-Planar-Spektroskopie (PEPSI) verdeutlicht werden.

1.6.5 Visuelle Stimulationsparadigmen

Vermutlich löst die emotionale Verbildlichung eines Angstparameters vergleichbare vegetative und zentralnervöse physiologische Reaktionen aus, wie sie auch bei der eigentlichen Erfahrung selbst auftreten (Lang 2009). Visuelle Stimulationsparadigmen wurden zur Untersuchung und Behandlung von Angststörungen in Form von beispielsweise in vitro Konfrontation, Desensibilisierungstherapie oder virtuell realen Untersuchungen angewendet. Die dabei zugrundeliegenden neuronalen Korrelationen emotionaler Reaktionen im Vergleich zur eigentlichen Erfahrung können weitgehend als übereinstimmend betrachtet werden. Aktivitäten sowohl in perzeptiven, anregenden, semantischen Hirnarealen als auch in Bereichen des Gedächtnisses, der Sensorik wie der Kognition sind hierbei eingeschlossen (Sabatinelli et al 2006; Costa et al

2008). Diese Korrelationen werden deutlich in der spezifischen Phobie berichtet, weniger aber im Bereich der Angststörungen wie Panikstörung oder Agoraphobie (PDA).

Der visuellen Stimulation von Panikattacken wurde bislang in wissenschaftlichen Studien nur verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Aus diesem Grund existieren bisher noch kaum Untersuchungen, die unter experimentellen Bedingungen eine Provokation von Panikattacken mit Hilfe von visuellen Stimuli zum Inhalt hatten, um gewisse Rückschlüsse auf biologische Vorgänge bei der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie ziehen zu können.

Im Jahr 1989 untersuchten Watts et al. in 3 kontrollierten Studien die Rolle visueller Provokationsverfahren in Bezug auf eine Angstentstehung bei Patienten mit Agoraphobie. Hierbei konnte im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen ein deutlich höheres Angsterleben vor allem bei den Stimuli beobachtet werden, die individuelle aversive Erfahrungen und typische Symptomcluster der Agoraphobie beinhalten. Bei sowohl gesunden Kontrollen als auch den Patienten konnten allerdings sehr ähnliche physiologische Reaktionen wie Kopfschmerzen entdeckt werden.

Bystritsky et al. (2001) konnten durch eine Konfrontation mit angstbesetzten Bildern eine erhöhte Aktivität im unteren frontalen Cortex, im Hippocampus, im vorderen und hinteren Gyrus cinguli sowie im orbitofrontalen Cortex ermitteln. Ängstliche Gesichter hatten bei Panikpatienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, eine geringere Stimulation des vorderen Gyrus cinguli sowie der Amygdala zur Folge. Man vermutet hierbei eine verringerte Reaktion der erkrankten Probanden aufgrund einer chronischen Übererregbarkeit (Pillay et al. 2006). Hingegen dazu wurden in der darauffolgenden Studie die Konfrontation von glücklichen Gesichtern mit einer beidseitigen Aktivierung des vorderen Cingulums beobachtet, nicht aber Veränderungen der Amygdalaaktivität (Pillay et al. 2007).

Eine weitere Untersuchung, diesmal mit Hilfe von emotional besetzten Gesichtern, zeigte eine Korrelation eines Polymorphismus bezüglich des Gens für den Serotonintransporter mit einer verminderten Aktivierung des rechten präfrontalen Cortex sowie einer gesteigerten Aktivierung beider Amygdalae auf (Domschke et al. 2006).

Derzeit arbeiten Arolt et al. (2009) innerhalb ihres Forschungsnetzwerkes Panic-Net erstmalig in einer Mehrebenen-Untersuchung an 360 Patienten mit

Panikstörung und generalisierter Angststörung. Ziel ist es, die Therapieelemente aufzuzeigen, die für den Behandlungserfolg verantwortlich sind. Parallel dazu führen Arolt et al. unter anderem Untersuchungen zur Bildgebung (3T-fMRT) durch, in denen auch mit Hilfe von agoraphobiespezifischer Bilder der Einfluss auf neurobiologische Mechanismen der Furchtregulation untersucht werden. Ergebnisse liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

1.7 Fragestellung

Eine gängige Methode in der Erforschung der Angststörungen besteht in der Auslösung von Angst durch emotional erregende Bilder bei gleichzeitiger Messung der Hirnaktivität in der Bildgebung. Bisher gab es aber keinen spezifischen Bildersatz für die Untersuchung der Panikstörung. Bislang existieren keine kontrollierten Untersuchungen mit störungsspezifischen, vorselektierten, emotional erregenden Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern, sowie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im Bereich der Panikstörung und Agoraphobie, mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT). Panikpatienten wurden in vorherigen Studien lediglich mit emotionsbesetzten oder bedrohlichen Wörtern (Maddock et al. 2003; van den Heuvel et al. 2001), emotionalen Gesichtern (Pillay et al. 2006) oder angstbesetzten, nicht vorselektierten Bildern (Bystritsky et al. 2001) konfrontiert. Dagegen wurden zuvor ausgewählte, hoch störungspezifisch emotional erregende Bilder im genannten Kontext noch in keine Untersuchung mit einbezogen.

Die vorliegende Studie verfolgt das Ziel, aufgrund klassifikatorisch festgelegter störungsspezifischer Kriterien der Agoraphobie eine Auswahl von Bildern zu etablieren und zu validieren, die für zukünftige Untersuchungen als visuelle Angst-Stimuli angewendet werden können.

Besondere Beachtung gilt hierbei der Annahme, dass eine störungsspezische Aussage über Ergebnisse visueller Stimulationsparadigmen mit Hilfe vereinfachenden, allgemein phobischen oder generell aversiven Bildmaterials (z.B. unter funktionell bildgebenden Verfahren) aufgrund der Komplexität der involvierten Prozesse im dargestellten Angstnetzwerk empirisch nicht ausreichend ist. Früheren Untersuchungen fehlte somit die Spezifität.

Zudem ist anzunehmen, dass agoraphobe Ängste induzierende visuelle Stimuli bei Patienten einer großen individuellen Variabilität unterliegen, so dass eine einheitliche Verwendung von bestimmtem Bildmaterial nicht den Anforde-

rungen für einen ausreichenden individuell störungsspezifisch angstinduzierenden Effekt entspricht. Die individuelle Ausprägung der Angstintensivität innerhalb bestimmter Agoraphobie-Cluster und deren Zusammenhang zu bestimmten Erkrankungsvariablen, Geschlecht und Kortisolsekretion sind bisher nicht untersucht und daher weitere Schwerpunkte dieser Arbeit.

Agoraphobe Ängste auslösende Situationen und entsprechendes Bildmaterial gehen bei Patienten möglicherweise mit der Aktivierung von Netzwerkanteilen einher, die eine mehr oder weniger hohe kognitive Strukturierung haben. Bei archaischeren, möglicherweise mehr genetisch festgelegten Agoraphobieclustern, wie z.B. Höhen, werden wahrscheinlich andere Anteile involviert als bei Menschenmengen oder Körperängsten, bei denen “kognitives Appraisal“, Erwartungsangst und erfahrungsbedingte Bewertung einen höheren Stellenwert haben. Eine weitere Aufgabe dieser Untersuchung war die Identifizierung von Untergruppen im Gesamtkollektiv der Probanden, die sich durch eine Dominanz bestimmter Agoraphobie-Cluster auszeichnen, um diese zum einen auf Zusammenhänge mit anderen individuellen Variablen, zum anderen in einer von der Arbeitsgruppe geplanten Folgeuntersuchung mittels der f-MRT zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine kontrollierte Untersuchung an einer vorselektierten Patientengruppe mit einer Agoraphobie mit Panikstörung und einer gesunden Kontrollgruppe.

Die Untersuchung wurde vor Beginn von der örtlichen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen genehmigt. Die Teilnahme war für alle Patienten freiwillig und erfolgte nach mündlicher und schriftlicher Einverständniserklärung. Die Patienten erhielten für die Untersuchung keine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Ferner dient sie auch als Vorstudie für ein Folgeprojekt, in dem störungsspezifisches, vorselektiertes visuelles Stimulationsmaterial in der funktionellen Bildgebung angewendet werden soll.

2.1.1 Untersuchungsgruppe

Für die klinische Studie wurden 52 Frauen und Männer mit der Diagnose einer Agoraphobie mit Panikstörung nach ICD-10 F40.01 (WHO 1993) aus den ambulanten Patienten der Angstambulanz der Universität Göttingen gescreent, die freiwillig in die Studienteilnahme einwilligten. Die Teilnahme an der Untersuchung war unabhängig von einer aktuellen Behandlung, jedoch sollte aktuell ein wenigstens leicht ausgeprägter Schweregrad der Angststörung bestehen. Andere psychische Erkrankungen durften nicht vorliegen.

Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren, Rechtshändigkeit, das Vorliegen einer Panikstörung mit Agoraphobie nach DSM-IV und ICD-10, über 9 Punkte in der Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS; Bandelow 1997), eine medizinisch akzeptierte Form der Kontrazeption im gebärfähigen Alter mit einem Pearl-Index von <1%. Eine mündliche und schriftliche Einverständniserklärung von Seiten des Patienten musste abschließend vorliegen.

Als Ausschlusskriterien galten ein positiver Schwangerschaftstest, Patientinnen in der Stillzeit oder ohne medizinisch ausreichende Empfängnisverhütung (Pearl-Index >1), ein PAS-Wert von <10, eine klinisch relevante depressive Episode (MADRS >13 Punkte) sowie einer weiteren psychischen Achse-I Stö-

rung, insbesondere andere Angststörungen, Psychosen, Demenzen, affektive Störungen und Suchterkrankungen. Des Weiteren mussten Patienten mit relevanten körperlichen Erkrankungen, klinisch relevanten abnormen Laborwerten oder eingeschränkter bzw. aufgehobener Urteilsfähigkeit ausgeschlossen werden. Patienten in psychotherapeutischer Behandlung bis 6 Wochen vor Studienbeginn, in aktueller oder weniger als eine Woche zurückliegender Psychopharmakatherapie mit Antidepressiva (außer SSRI in konstanter Dosis für >6 Wochen), Antipsychotika, Benzodiazepinen oder Stimmungsstabilisierern. Akute Suizidalität oder ein in den letzten 6 Monaten vorhergegangener Versuch dessen waren weitere Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.

Zusätzlich wurde jedem erkrankten Proband eine gesunde Kontrollperson zugeteilt, die diesem in Alter, Geschlecht, sozialem Stand sowie Berufsorientierung äquivalent ist, um Erkenntnisse über Differenzen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zu erfassen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine medizinisch anerkannte unauffällige Anamnese in Bezug auf Angststörungen, depressiven Erkrankungen, Psychosen, Demenzen, Suchterkrankungen oder affektiven Störungen.

Als Ausschlusskriterien für die Kontrollpersonen galten psychische Erkrankungen oder momentane psychologische Behandlung, Suizidalität bzw. ein begangener Suizidversuch in den letzten 6 Monaten sowie Personen <18 oder >55 Jahren.

Den Patienten wurden Ziele und Ablauf der Studie erklärt und anschließend wurde um Einwilligung in die Studie gebeten. Nach Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein Termin für die Untersuchungen im Rahmen der Studie geplant.

2.2 Messverfahren

2.2.1 Messinstrumente

Neben den Fremdbeurteilungsskalen, die während der Besuche vom Prüfer ausgefüllt wurden, wurden die Patienten gebeten, Selbstbeurteilungsskalen und Patientenberichtsbögen zu aktuellen Angstsymptomen bzw. aktueller Psychopathologie auszufüllen.

Folgende Skalen wurden vom jeweiligen Prüfer als Fremdbeurteilungsskalen und Selbstbeurteilungsskalen eingesetzt:

Fremdbeurteilungsskalen:

Panik- und Agoraphobie-Skala (Fremdbeurteilungsversion) (PAS; Bandelow, 1995)

Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MADRS, Montgomery und Asberg 1979)

Clinical Global Impression (CGI; Guy 1976)

Selbstbeurteilungsskalen:

Panik- und Agoraphobie-Skala (Patienten-Selbstbeurteilungsversion) (PPAS) (PAS; Bandelow 1995)

Beck-Angst-Inventar (BAI**;** Beck et al. 1988)

Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck et al. 1961)

Self Assessment Manikin (SAM; Lang et al. 2001)

2.2.1.1 Fremdbeurteilungsskalen

Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS; Bandelow 1995):

Die Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS, Bandelow 1995) dient der Erhebung des Schweregrads der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie (nach DSM-IV oder ICD-10) als auch der Überwachung des Therapieerfolges bei psychotherapeutischen oder medikamentösen Behandlungen. Sie beinhaltet 13 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten, auf einer Likert-Skala von 0-4. Hohe Werte signalisieren jeweils eine starke Symptomausprägung. Die 13 Items werden nochmals in fünf Subskalen zusammengefasst, die die Einschränkungen der Lebensqualität bei Patienten mit einer Panikstörung berücksichtigen: (1) Panikattacken, (2) agoraphobes Vermeiden, (3) antizipatorische Angst, (4) Einschränkung (Arbeit, soziale und Freizeitaktivitäten sowie Familie und Partnerschaft), (5) Gesundheitsbefürchtungen (Befürchtung einer körperlichen Erkrankung). Der Gesamtwert der Skala wird durch Addition aller Fragen erzielt, der gemäß dem Auswertungsschema als Schweregradbestimmung herangezogen wird.

Anhand der Subscores der Panik- und Agoraphobie Skala ist es möglich, die unterschiedliche Wirkung verschiedener Behandlungsformen getrennt zu betrachten. Von diesem Fragebogen existieren zwei Versionen, ein Fremd- und

ein Selbstbeurteilungsbogen, die identische Fragen enthalten und eine hohe Korrelation in ihren Gesamtwerten aufweisen.

Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MADRS, Montgomery und Asberg 1979):

Die Montgomery-Asberg-Depressions-Skala misst den Schweregrad der Depressivität. Die Skala enthält 10 Items, die dem Fremdbeurteiler jeweils intervallskalierte 7 Antwortmöglichkeiten bieten und depressive Symptome wie Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken abdeckt. Der Schweregrad der Depressivität wird schließlich durch Addition der einzelnen Antwortwerte erhoben.

Clinical Global Impression (CGI; Guy 1976):

Die Clinical Global Impressions-Skala schätzt mittels drei Items: 1. Schweregrad der Erkrankung, 2. Zustandsänderung, 3. Zustandsänderung in Relation zu unerwünschten Therapiewirkungen, die Gesamtbeeinträchtigung des Patienten durch seine Erkrankung ein. In folgender Untersuchung werden ab dem ersten Besuch das erste Item und ab dem dritten Besuch dann zusätzlich auch das zweite Item eingesetzt, mittels derer in einer siebenstufigen Skala der Schweregrad der Krankheit, sowie die Zustandsänderung der Patienten (von sehr viel besser bis sehr viel schlechter) angegeben werden kann. Umso höher die in der Skala angekreuzten Werte liegen, umso höher ist demnach der vom Untersucher, im Vergleich zu anderen Patienten, eingeschätzte Schweregrad der Erkrankung.

2.2.1.2 Selbstbeurteilungsskalen

Panik- und Agoraphobie-Skala (Patienten-Selbstbeurteilungsversion) (PPAS) (PAS; Bandelow 1995):

Der Selbstbeurteilungsbogen der Panik- und Agoraphobie-Skala enthält wie der Fremdbeurteilungsbogen die fünf Subskalen, der Unterschied liegt hier lediglich in der zusätzlichen Befragung der Symptome während einer Panikattacke. Jedes der 13 Items wird nach einer fünfstufigen Likert-Skala (0-4) beantwortet und ergibt nach Addition seiner Antwortwerte den Schweregrad der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.

Beck-Angst-Inventar (BAI; Beck et al 1988):

Der BAI zielt speziell auf die Erfassung klinisch relevanter Ängste und ermöglicht auf diese Art eine detailgetreue und ökonomische Aussage über das Bestehen bzw. den Schweregrad derselben. Dem Patienten wird angehalten mitzuteilen, wie stark er sich in den vergangenen 7 Tagen sowie einschließlich des Tages der Untersuchung durch das Auftreten verschiedenster Angstsymptome belastet fühlte. Insgesamt werden 28 Symptome mit je 4 Antwortmöglichkeiten von 0 („überhaupt nicht“) bis 3 („stark ich konnte es kaum aushalten“) abgefragt, die sich eng an der Symptomliste des DSM-IV (APA 1994) für Panikanfälle und generalisierte Ängste orientieren.

Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck et al. 1961):

Zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik wird dieser Fragebogen häufig zur Hand genommen. Er beinhaltet 21 Items, die wiederum jeweils mit den Buchstaben A bis U gekennzeichnet sind. Diese erstrecken sich auf typische Symptome und Gedanken depressiver Patienten. Die Itemstufen sind mit 0 (keine Veränderung) bis 3 (starke Veränderung) als Intervallskalen gekennzeichnet, die Beantwortung erfolgt durch Auswahl der individuell zutreffenden Aussage. Letztendlich wird ein Summenwert zwischen 0 und 63 zur Auswertung errechnet.

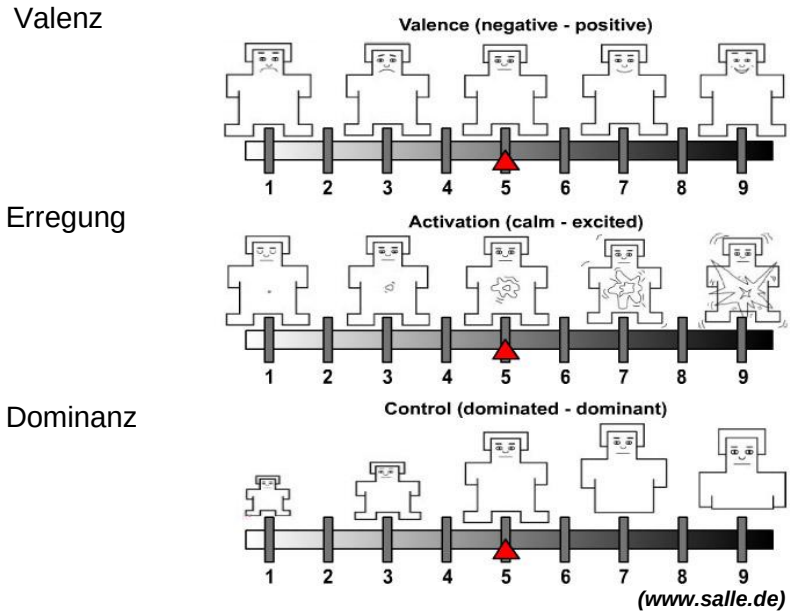
Self Assessment Manikin (SAM; Lang et al. 2001):

Das *Self Assessment Manikin* (SAM) ist eine standardisierte, visuelle Ratingskala zur Erfassung der 3 Dimensionen Valenz (angenehm-unangenehm), Erregung (ruhig-erregt) und Dominanz (geführt-dominant) mit Hilfe von graphischen Figuren. Pro Fragestellung werden je nach gefordertem Emotionsbereich 9 Bewertungsmöglichkeiten angeboten, die in Form von Figuren aufsteigend in einer Reihe angeordnet sind und eine niedrige bis hohe Einstufung ermöglichen. Im Bereich der Freude findet der Patient eine lächelnde, glückliche Figur am Anfang der Skala (*high pleasure*), die sich bis zu dessen Ende hin in eine missbilligende, unglückliche Figur (*low pleasure*) verändert hat, im Bereich Erregung umfasst die Skala von aufgeregten Figuren mit weit aufgerissenen Augen (*high arousal*) bis hin zu Verschlafenen, Entspannten (*low arousal*). Große, („alles unter Kontrolle“ - *low dominance*), bis hin zu kleinen Figuren („vollständig beherrscht werden“ - *high dominance*) werden dem Patienten im Bereich der Dominanz zur Auswahl gestellt (Abbildung 4: 9-stufige Ratingskala des SAM). Zusätzlich ist es dem Patienten erlaubt, auch zwischen

zwei Männchen anzukreuzen, wenn diese für ihre emotionalen Eindrücke passender erscheint.

Innerhalb der Studie wurde nur die Dimension „Erregung“ verwendet.

Abbildung 4 9 stufige Ratingskala des SAM



2.2.2 Studienablauf

Mit den Probanden und den Kontrollpersonen wurden individuelle, unabhängige Termine in den Räumlichkeiten der Angstambulanz vereinbart. Alle Teilnehmer wurden gebeten, innerhalb von 3 Stunden vor Untersuchungsbeginn kein Nikotin und innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden keinen Alkohol zu konsumieren.

Für die Gesamtdauer des Termins wurde zwischen 1-1 $^{1}/_{2}$ Stunden gerechnet.

Jeder Proband wurde vor Durchführung der Studie sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form aufgeklärt und es wurde ein Einverständnis von ihm eingeholt. Die geforderten Ausschlusskriterien wurden überprüft. Anhand des psychometrischen Messverfahrens der Panik- und Agoraphobie-Skala (Bandelow 1997) wurde die individuelle Störungsintensität erhoben, die laut Einschlusskriterien einen Wert von über 9, wenigstens leichte Ausprägung betragen sollte.

Hier wurden dem Probanden der Selbstbeurteilungsbogen vorgelegt, der Rater ermittelte zusätzlich den Fremdbeurteilungsbogen zusammen mit diesem um die Angaben nochmals zu überprüfen.

Der Studienablauf bei den Kontrollpersonen begann ebenfalls sowohl mit der mündlichen als auch schriftlichen Aufklärung, dem Einverständnis von Seiten des Teilnehmers und der Überprüfung der Ausschlusskriterien.

Hier folgte das Ermitteln von Angst- und Depressionssymptomen mittels des Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck et al. 1961) und dem Beck-Angst-Inventar (BAI; Beck et al. 1988).

Mit Hilfe des MADRS konnten alle Patienten mit klinisch relevanten depressiven Episoden ausgeschlossen werden (Cut-off >13Punkte).

Die erlaubte Gesamtbeeinträchtigung des Patienten durch seine Erkrankung wurde unter Anwendung des CGI auf einen Wert von unter 4 (= deutlich krank) begrenzt.

Im weiteren Verlauf wurden den Probanden wie auch den Kontrollpersonen die Durchführung der Bildvorführung mittels einer Computer gestützten Powerpointpräsentation und die Beurteilung der Bilder auf den SAM-Bewertungsbögen erklärt. Diesbezüglich aufkommende Fragen sowie Unsicherheiten wurden geklärt.

Die Präsentation der IAPS-Bilder erfolgte in gedimmter Atmosphäre, eine totale Abschirmung von äußeren Einflüssen wie Lärm, Lichteffekte oder Bewegungen war hinsichtlich der Konzentrationsfindung des Probanden von großer Bedeutung. Während der gesamten Untersuchung war der Rater im Raum anwesend.

Die Teilnehmer bewerteten in einer Gesamtzeit von 30 min 120 Bilder auf der SAM-Skala „emotionales Arousal“ auf einer Intervallskala von 1-9.

2.2.3 Bildpräsentation

2.2.3.1 Bildzusammenstellung

Die Bilderauswahl erfolgte gemäß der Symptomcluster in den Klassifikationskriterien der Agoraphobie, die in der Panik- und Agoraphobie-Skala (Bandelow 1997) aufgelistet sind: Begünstigende Situationen für die Entstehung einer Panikattacke sind hierbei zum einen der Aufenthalt in öffentlichen Verkehrsmitteln wie Flugzeugen, U-Bahnen, Busen, der Bahn, Schiffen oder Autos und an öffentlichen Plätzen wie im Theater bzw. Kino, im Kaufhaus, in einer Schlange stehen, im Stadion, auf Festen, in Versammlungen, in Restaurants, Museen und Klassenzimmern bzw. Hörsälen. Des Weiteren zählen hierzu

Menschenmengen und Engen, wie Fahrstühle und geschlossene Räume. Auch das Gehen auf der Straße sowie große Plätze, Felder, breite Straßen und Höhen werden als Prävalenzfaktor betrachtet, genauso wie alleine zu Hause zu sein oder allein weit weg von zu Hause zu sein. Viele Patienten reagieren ebenso auf körperliche Gefahren mit einer Panikattacke und versuchen sie entsprechend zu vermeiden. Neben der Panik- und Agoraphobie-Skala (Bandelow 1997) werden auch im ICD-10 F40.0 (WHO 1993) (Tabelle 2) die Klassifikationskriterien für Agoraphobie vorgestellt. Diese wurden bereits unter 1.2. dargelegt.

In einer Vorauswahl wurden Bilder mit den oben genannten Situationen zusammengestellt, die in die im Folgenden genannten Symptomcluster kategorisiert wurden.

Für die Bildpräsentation wurde Bildmaterial mit körperlichen Gefahren, Verkehrsmitteln, weiten Flächen, Höhen, Menschenmengen sowie Engen ausgewählt und in randomisierter Reihenfolge vorgeführt. Kein Bild wurde ein zweites Mal gezeigt. In einer Vorauswahl wurden zunächst 146 Bilder gemäß den Agoraphobie-Bereichen in den Klassifikationskriterien der Agoraphobie sowie des ICD-10 / DSM-IV zusammengestellt, von denen 26 Bilder aufgrund niedriger Patientenratings eliminiert werden mussten. Wie in Tabelle 8 aufgeführt, wird jedes der 120 eingesetzten Bilder den jeweiligen Symptomcluster körperliche Gefahr, Verkehrsmittel, weite Flächen, Höhen, Menschenmengen wie auch Engen zugeordnet:

Tabelle 8 Bildzuordnung nach Symptomcluster der Agoraphobie

Körperliche Gefahr	**5**	**6**	**12**	**14**	**24**	**25**	**30**	**40**	**42**
	46	**48**	**49**	**65**	**67**	**73**	**75**	**88**	**96**
	99	**103**	**114**						
Verkehrsmittel	**1**	**2**	**9**	**10**	**11**	**13**	**19**	**41**	**43**
	44	**47**	**74**	**87**	**104**	**105**	**108**	**112**	**113**
	117	**118**							
Weite Flächen	**20**	**21**	**33**	**35**	**60**	**61**	**84**	**89**	**115**

Höhen	**22**	**23**	**29**	**31**	**39**	**57**	**62**	**63**	**64**
	66	**85**	**86**	**90**	**109**	**110**	**111**	**119**	
Menschenmengen	**16**	**17**	**26**	**32**	**34**	**36**	**37**	**38**	**45**
	50	**52**	**53**	**54**	**55**	**69**	**71**	**76**	**77**
	79	**93**	**94**	**97**	**98**	**100**	**101**	**102**	**106**
	107								
Engen	**3**	**4**	**7**	**8**	**15**	**18**	**27**	**28**	**51**
	65	**58**	**59**	**68**	**70**	**72**	**78**	**82**	**83**
	91	**92**	**95**	**116**	**120**				

Die 2 jeweils höchst gerateten Bilder jeden Clusters sind im Anhang zur Veranschaulichung aufgeführt.

2.2.3.2 Ablauf der Bildvorführung

Die Rahmenbedingungen der Bildpräsentation erfolgte in Anlehnung an die Präsentationsvorgaben für das *International Affective Picture System* (IAPS) Lang et al. 2001)).

Die Untersuchungspersonen saßen in einem gedimmten, von äußeren Einflüssen abgeschirmten Raum, während der Prüfer die gesamte Dauer anwesend war. Mit Hilfe des Computerbildschirmes wurden dem Patienten insgesamt 120 Bilder entsprechend der Klassifikationskriterien der Agoraphobie innerhalb einer Powerpointpräsentation vorgeführt. Jedes Bild wurde für 5 Sekunden gezeigt, ihm ging eine sogenannte „Warnperiode“ von 10 Sekunden voraus, in dem die Nummer des nachfolgenden Bildes gezeigt wurde. Der dem Patienten vorliegende Ratingbogen enthielt eine für jedes Bild entsprechend nummerierte 9 stufige Skala der Dimension „Erregung“. Auf diese Weise wurde der Teilnehmer vorbereitet und auf die dem Bild zugehörige Ratingskala des SAM hingewiesen. Nach der Hälfte der Bildpräsentation wurde, je nach Wunsch, eine Pause von 5 Minuten abgehalten. Die Gesamtdauer der Vorführung betrug 30 Minuten.

2.2.4 Kortisolwerte

Im Rahmen einer darauf folgenden Studie wurden die jeweils 20 individuell am höchsten gerateten Bildstimuli der unter Tabelle 8 “Bildzuordnung nach Symptomcluster der Agoraphobie“ genannten Auswahl für jeden Probanden nochmals in einer Präsentation zusammengestellt. Diese wurde in der Abteilung *Kognitive Neurologie*, MR-Forschung in der Neurologie und Psychatrie, der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

Patienten und Kontrollpersonen wurden am jeweiligen Versuchstag nach einer 30-minütigen Adaptionsphase etwa 45 Minuten im f-MRT untersucht, in der Bilder zum Teil wiederholt gezeigt wurden. Die Messung/Präsentation wurde nach 10 (Zeitpunkt T0) unterbrochen und nach 25 Minuten (Zeitpunkt T1) beendet. Es wurde jeweils eine Salivaprobe zur Bestimmung von Kortisol vor Beginn sowie am Ende der Messung abgenommen. Der Speichelgewinnung diente die Salivette der Firma Sarstedt, die eine sterilisierte Watterolle enthält. Für die Speichelsammlung wird diese Watterolle für ca. 30 Sekunden in den Mund genommen und dann in das Salivettenröhrchen zurückgegeben. Anschließend wurden die Speichelproben bei minus 20 °C eingefroren. Nach dem Zentrifugieren wurden 150µl des Speichels für einen zeitverzögerten Fluoreszenz-Immunoassay, einen sensitiven Radioimmunoassay, dupliziert und analysiert. Dabei wurden 150µl Speichel mit 1,350µl Ethanol verdünnt, die organische Phase anschließend gesondert getrocknet und schließlich wieder mit 300µl RIA-Puffer vermengt. Jeweils 100 µl hiervon wurden zum RIA herangezogen, unter Verwendung des SPA-Systems von Amersham-Buchler (Braunschweig), mit Hilfe von tritiumbehandeltem Kortisol (Biogenesis, Poole, UK). Der gesamte Plan sowie Ablauf dieser Studie wird in einer gesonderten Dissertation dargelegt.

2.3 Auswertung und Statistik

Die Erhebung der persönlichen Daten der Teilnehmer erfolgte gemäß den Grundlagen des Datenschutzes, sie wurden im Anschluss elektronisch gespeichert und sind dritten Personen nicht zugänglich gewesen. Sollte ein Patient sein Einverständnis nachträglich zurückgezogen haben, wurden die Daten unverzüglich gelöscht.

Es wurde für jedes einzelne Item der Cluster ein T-Test für unabhängige Stichproben gerechnet.

Die in den Versuchsreihen erhobenen Daten wurden in SPSS Version 13 (SPSS.com) ausgewertet.
Die Abbildung 8 (S.70) wurde in SPSS 13 erstellt und dann zum besseren Verständnis in dem Grafik-Programm Corel Draw 13 nachbearbeitet.

Alle restlichen Abbildungen bzw Graphiken hingegen wurden in Excel erstellt.
Bilderanalyse: die Ratings (SAM-Rating-Skala von 1-9) einer Versuchsperson für eine Bilderkategorie, z.B. Enge, wurden gemittelt (was folglich dem Mittelwert Enge entspricht) Dies wurde für jede Versuchsperson sowie Bilderkategorie durchgeführt.
Auf der Basis dieser Mittelwerte wurden dann die T-Tests zum Vergleich der mittleren Ratings zwischen Kontrollen und Patienten berechnet. Für die Präferenz-Analysen wurde geschaut, ob die Patienten eine dieser Bildkategorien besonders aversiv empfunden haben. Darauf aufbauend wurden die Patienten, sofern eine klare Präferenz erkennbar war, in bestimmte Präferenzcluster eingeteilt und überprüft, ob ihre Bildpräferenz mit anderen Markern wie dem PAS oder einer Veränderung im Kortisolspiegel vor und nach der Präsentation der Bilder (im f-MRT) korreliert.

f-MRT und Kortisol:

Nur Teilnehmer, die die komplette Untersuchung absolviert haben, konnten ausgewertet werden, unerwünschte Ereignisse wurden deskriptiv ausgewertet.

Weiterhin wurden primäre und sekundäre Zielvariablen mit Hilfe einer geeigneten Software ausgewertet, Gruppenvergleiche erfolgten mittels T-Test oder Fisher´s exact Test. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde a priori als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Einteilung der Untersuchungsgruppe

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte 52 Patienten und 40 Kontrollpersonen die Teilnahme an der Studie angeboten werden. Nach einer schriftlichen sowie mündlichen Patientenaufklärung über den gesamten Studienablauf willigten alle Teilnehmer schriftlich ein.

Die folgende Tabelle legt eine demographische Einteilung hinsichtlich Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung, Familienstand, Bildungsstand, Erkrankungsdauer an Panikstörung, Krankenhausaufenthalte sowie ein Vorkommen von Angststörungen in der engeren Familie zugrunde.

Tabelle 9 Demographische Einteilung der Patienten und Kontrollen

		Patienten	Kontrollen
Altersdurchschnitt in Jahren		36,7 ± 9,9	35,8 ± 12,1
Geschlecht (in n und %)	Weiblich	37 (74,0%)	25 (64,1%)
	Männlich	13 (26,0%)	14 (35,9%)
Familienstand (in n)	Ledig	27	27
	Verheiratet	23	23
	Geschieden	1	1
	Verwitwet	1	1
Bildungsstand (in n)	Hauptschule	13	13
	Realschule	16	16
	Abitur	16	16
	Universität	7	7

Dauer der Erkrankung an Panikstörung (Mittelwert in Jahren)	5,96	0
Krankenhausaufenthalte (in %)	17	0
Familiäres Vorkommen von Angststörung (in %)	72	2,5

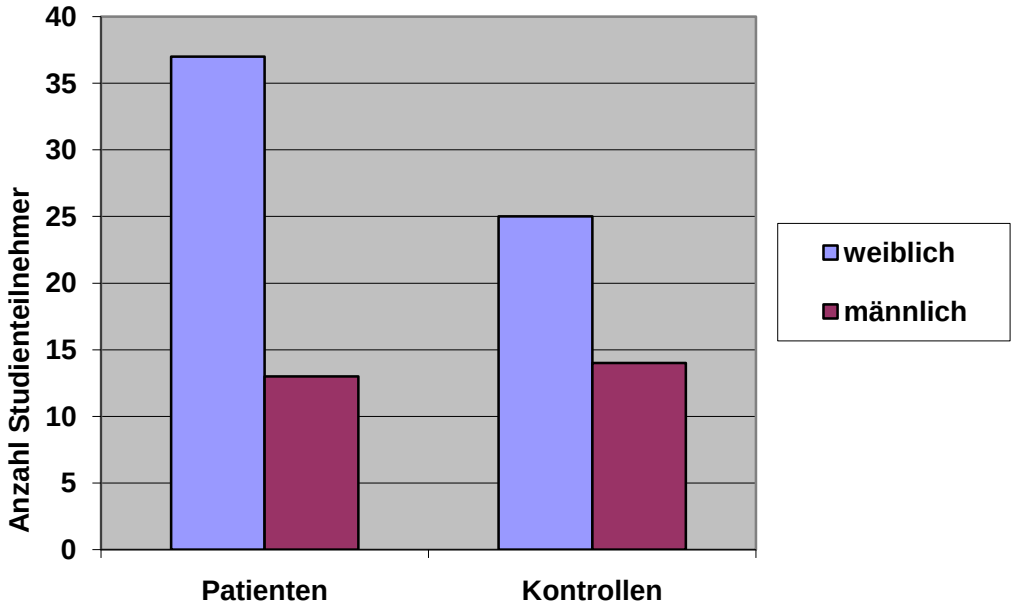
3.1.1 Alter

Patienten und Kontrollen unterscheiden sich hinsichtlich des Alters nicht signifikant voneinander (t(83)=0.358, p=0.722). Die jüngste Patientin war 20 Jahre, die Älteste 55 Jahre alt. Die Kontrollen lagen im Minimum ebenfalls im Alter von 20, im Maximum bei 59 Jahren.

3.1.2 Geschlecht

Das Geschlechtsverhältnis der Patientengruppen liegt mit 37 Frauen (74,0%) und 13 Männern (26,0%) deutlich auf der Seite des weiblichen Geschlechts. Die Kontrollgruppe weist 25 Frauen (64,1%) und 14 Männer (35,9%) auf. (Tabelle 9: Demographische Einteilung der Patienten und Kontrollen in Altersdurchschnitt, Geschlecht, Familienstand, Bildungsstand, Erkrankungsdauer an Panikstörung, Krankenhausaufenthalte und familiäres Vorkommen an Angsterkrankung; Abbildung Häufigkeitsverteilungen der Geschlechter für Patienten- und Kontrollgruppe). Die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($X^2(1)=1.016$; p=0.341).

Abbildung 5 Häufigkeitsverteilungen der Geschlechter für Patienten- und Kontrollgruppen nach Anzahl der Studienteilnehmer



3.1.3 Panikstörung

Die Dauer der Erkrankung bis zum Beginn der Studie liegt bei einem Mittelwert von 5.96 Jahren, die der jeweiligen Kontrollpersonen bei 0 Jahren (Tabelle 9: Demographische Einteilung der Patienten und Kontrollen in Altersdurchschnitt, Geschlecht, Familienstand, Bildungsstand, Erkrankungsdauer an Panikstörung, Krankenhausaufenthalte und familiäres Vorkommen an Angsterkrankung).

Tabelle 10 zeigt den Schweregrad der Patienten gemessen an den Messinstrumenten PAS, MADRS, CGI sowie BDI im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollpersonen.

Tabelle 10 Schweregrad der Erkrankung im Vergleich zu den Kontrollen

Skala	Mittelwerte Patienten (Gesamtpunkte)	Mittelwerte Kontrollen (Gesamtpunkte)
PAS	21,3	0
MADRS	8,1	0
CGI	4,1	0
BDI	10,1	0,7

3.2 Ergebnisse der Bilderratings

Aufgrund von fehlenden Angaben seitens der Patienten in den einzelnen Untersuchungsbereichen konnten die jeweiligen Studienuntersuchungen nicht in allen Bereichen mit der Gesamtheit der Probanden durchgeführt werden. Aus diesem Grund unterscheiden sich im Folgenden die Anzahl der Stichproben bei den statistischen Auswertungen.

Von den insgesamt 52 Patienten bewerteten 44 Patienten die ANIK-1 – SAM-Panik- und Agoraphobiebilder. Die erfassten Ratings werden, im Vergleich zu der Kontrollgruppe bestehend aus 40 Personen, in der nachfolgendenTabelle (Tabelle 11: ANIK-1 – SAM-Ratings der Panik- und Agoraphobiebilder gesamt) in einem Range von 1-9 dargelegt und mit Hilfe der jeweiligen Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen, den daraus resultierenden T-Werten sowie Signifikanzniveau vorgestellt:

Tabelle 11 ANIK-1 - SAM-Ratings der Panik- und Agoraphobiebilder gesamt

	Patienten n = 44 Mittelwert mit Standardabweichung	Kontrollen n= 40 Mittelwert mit Standardabweichung	T	P
Bilderset komplett	4,1 ± 1,3	1,4 ± 0,6	12,67	< 0,0001

Die Analyse der einzelnen Items des Bildersets zeigen bei 117 Bildern signifikant höhere Ratings bei PDA-Patienten (t=12,67; p<0,05 - <0,0001) als bei den Kontrollen.

3.2.1 Patientengruppen

Im Zuge der Ratingauswertung erfolgte eine Zuteilung der Patienten in 6 Clustergruppen gemäß der unter 2.2.3.1 (Material und Methoden, Bildauswahl) erörterten Bildauswahl nach den Symptomclustern in den Klassifikationskriterien der Agoraphobie.

In einem weiteren Schritt wurden die Patienten in 3 übergeordnete Patientengruppen eingeteilt. Dabei wird das Cluster *Körperangst* und *Höhe* unterschieden, *Menschenmengen, Verkehrsmittel, Engen* sowie *Weite Flächen* werden zunächst unter dem Cluster *Gemischt* zusammengefügt.

3.2.1.1 Körperliche Angst

Die Gruppe weist den größten Anteil an Frauen auf (91%) und liegt mit einem Altersdurchschnitt von 31,9 Jahren unter dem Wert der anderen beiden Vergleichsgruppen, was jedoch als nicht signifikant eingestuft werden kann. Sie stellt mit 11 Personen die kleinste Gruppe dar. (Tabelle 12 : Überblick über die 3 übergeordneten Patientengruppen). 10 Patienten bewerteten die Bildauswahl, wohingegen von allen 11 ein PAS-Wert aufgenommen werden konnte. Es findet sich ein Durchschnittswert von 24,5 Punkten auf der Panik- und Agoraphobie-Skala. Lediglich von 6 Personen dieser Gruppe wurden Kortisolwerte gemessen (Abbildung 6 und 7: Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Mittelwerte von Alter, Geschlecht, PAS und Kortisoldifferenz Prä- und Post-MRT).

3.2.1.2 Höhenangst

Hier bildet der weibliche Anteil mit 70% eine Mehrheit, der mittlere Altersdurchschnitt findet sich mit 38,6 Jahren über dem Wert der beiden Vergleichsgruppen. Insgesamt stellt sie mit 23 die größte Gruppe dar (Tabelle 12: Überblick über die 3 übergeordneten Patientengruppen), in der 20 Probanden die Bilder geratet und 15 Angaben zum PAS gemacht haben. Im Durchschnitt erreicht sie 19,4 Punkte auf der Panik- und Agoraphobie-Skala. Kortisolwerte konnten von 9 Patienten dieses Clusters gemessen werden (Abbildung 6 und

7: Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Mittelwerte von Alter, Geschlecht, PAS und Kortisoldifferenz Prä- und Post-MRT).

3.2.1.3 Gemischte Gruppe

Die hier zusammengefügten, gemischten Clustergruppen enthalten einen Frauenanteil von 77%, bei einem mittleren Altersdurchschnitt von 38,9 Jahren. Die Gruppengröße besteht aus insgesamt 17 Patienten (Tabelle 12: Überblick über die 3 übergeordneten Patientengruppen). Es liegen 14 Bilderratings dieser Gruppe vor, 10 Patienten gaben Angaben zum PAS. Der Durchschnitt auf der Panik- und Agoraphobie-Skala beträgt hier 24,4 Punkte. Kortisolwerte wurden von 6 Patienten gemessen (Abbildung 6 und 7: Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Mittelwerte von Alter, Geschlecht, PAS und Kortisoldifferenz Prä- und Post-MRT).

Tabelle 12 Überblick über die 3 übergeordneten Patientengruppen

Patientengruppe	**Gruppe 1: Körperliche Angst**	**Gruppe 2: Höhenangst**	**Gruppe 3: Gemischt**
Anzahl der Patienten	11	23	17
Verhältnis Frau/Mann	10/1	16/7	13/4
Durchschnittliche Altersverteilung in Jahren	31,9 [1]	38,6 [1]	38,9 [1]

[1] Gruppenunterschiede nicht signifikant

Die nachfolgenden Grafiken (Abbildung 6: Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Mittelwerte von Alter, Geschlecht sowie PAS und Abbildung 7: Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Kortisoldifferenz Prä- und Post-MRT) illustrieren nochmals die Diskrepanz zwischen den einzelnen Clustern in den Bereichen des Alters, Geschlechts, Erkrankungsgrades und auch den Kortisolwerten vor und nach der f-MRT-Untersuchung.

Abbildung 6 Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Alter, Geschlecht sowie PAS

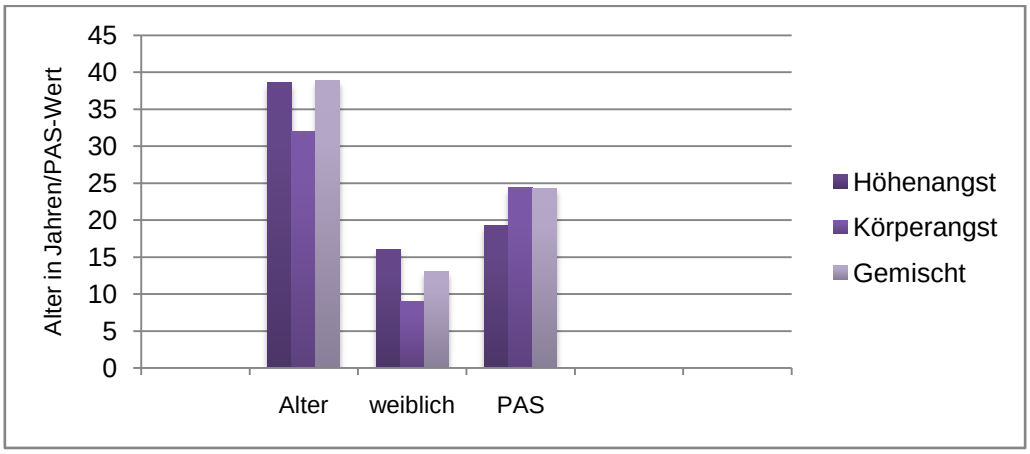


Abbildung 7 Agoraphobie-Clusterdifferenzen im Hinblick auf Kortisoldifferenz Prä- und Post-MRT

3.2.2 Itemvergleich der Bilderratings für Patienten und Kontrollen

Die Ergebnisse sowohl der Ratings der ANIK-1-Sam Panik- und Agoraphobiebilder von den Patienten als auch der Kontrollen werden im Folgenden vorgestellt. Hierbei wurden die Ratings aller 6 ausgewählten Symptomcluster *Körperangst, Höhe, Menschenmengen, Verkehrsmittel, Engen* sowie *weite Flächen* statistisch ausgewertet. Die Werte beziehen sich erneut auf einen Range von 1-9 und werden mit Hilfe der jeweiligen Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen, den daraus resultierenden T-Werten sowie Signifikanzniveau in Tabelle 13 veranschaulicht.

Da das letztere Agoraphobie-Cluster in der PDA-Gruppe signifikant niedriger geratet wurde als die übrigen Cluster (p<0,05), wird es im Folgenden nicht mehr in näheren Betracht gezogen. Es hat scheinbar eine untergeordnete Relevanz in der Patientengruppe.

Tabelle 13 ANIK-1 - SAM-Ratings Panik- und Agoraphobiebilder

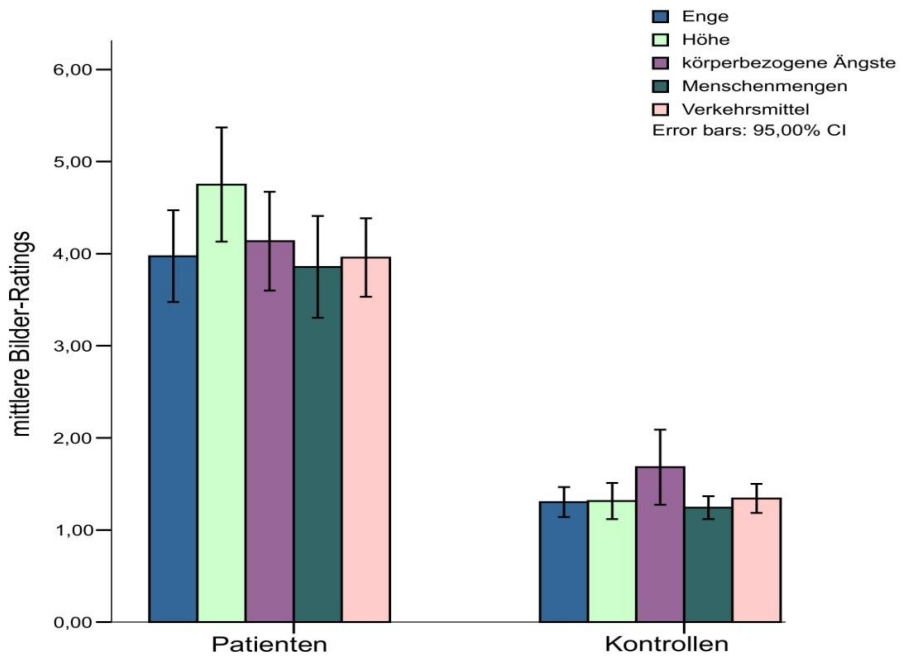
	Patienten n = 44 Mittelwert mit Standardabweichung	Kontrollen n = 40 Mittelwert mit Standardabweichung	t	p
Bilder komplett	4,1 ± 1,3	1,4 ± 0,6	12,67	< 0,0001
Cluster Körperangst	4,1 ± 1,8	1,7 ± 1,3	7,36	0,003
Cluster Höhe	4,8 ± 2,0	1,3 ± 0,6	10,66	< 0,0001
Cluster Menschenmengen	3,9 ± 1,8	1,2 ± 0,4	9,32	< 0,0001
Cluster Verkehrsmittel	4,0 ± 1,4	1,3 ± 0,5	11,60	< 0,0001
Cluster Enge	4,0 ± 1,6	1,3 ± 0,5	10,27	< 0,0001

Die Ratings der Bilder der Cluster *Verkehrsmittel* (t=11,60; p<0,0001), *Höhe* (t=10,66; p<0,0001), *Enge* (t=10,27; p=<0,0001) und *Menschenmengen* (t=9,32; p<0,0001) unterscheiden sich hoch signifikant zwischen den Patienten und Kontrollen. Hierbei liegen die Ratings der Patienten wie erwartet deutlich über denen der Kontrollen.

Die 3 Bilder 046, 049 und 073 des Clusters *Körperangst* erwiesen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe und wurden aus diesem Grund aus dem Bilderset eliminiert. Unabhängig davon lässt sich hier jedoch für alle übrigen Bilderratings eine statistische Signifikanz erkennen. (t=7,36; p<0,003).

Abbildung 8 veranschaulicht die statistische Auswertung der mittleren Clusterratings für Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.

Abbildung 8 Vergleich der mittleren Clusterratings für Patienten vs. Kontrollen



Das Bilderset kann somit nach Eliminierung von 3 Bildern als ausreichend spezifisch eingestuft werden, spezifische Ängste in der PDA-Gruppe zu provozieren.

3.2.3 Korrelation der Clusterratings mit PAS-Wert der Patienten

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Störung gemäß der PAS und den mittleren Bilderratings der einzelnen Cluster eruiert. Während bei den Bilderratings der Cluster *Höhe*, *Körperangst* und *Menschenmenge* keine signifikanten Korrelationen bestehen (Korrelation 0,012;- 0,113;- 0,27; in allen 3 Fällen: p>0,05), zeigte sich beim Cluster *Verkehrsmittel* mit einer schwach bis mittleren Korrelation von 0,343 (p=0,068) ein Trend in Richtung Signifikanz. Das Cluster *Enge* hingegen weist eine signifikante Korrelation von 0,41 auf (p<0,05). Patienten mit einer Präferenz gegenüber den Clustern *Enge* sowie *Verkehrsmittel* leiden folglich unter einer stärker ausgeprägten Panik-und Agoraphobiestörung, während die den Clustern *Körperangst, Höhe* und *Menschenmengen* zugehörigen Patienten eher weniger schwer erkrankt sind (Tabelle 14: ANIK-1 – Korrelation Schweregrad (PAS) der Störung mit Cluster-Ratings).

Tabelle 14 ANIK-1 - Korrelation Schweregrad der Störung mit Cluster-Ratings

	Korrelation	p
Alle Patienten	0,311	0,10
Cluster Körperangst	0,113	n.s.
Cluster Höhe	0,012	n.s.
Cluster Menschenmengen	0,27	n.s.
Cluster Verkehrsmittel	0,343	0,068 (Trend)
Cluster Enge	0,41	<0,05

Von weiterem Interesse galt ein möglicher Zusammenhang zwischen den PAS-Werten und der Einteilung der Patienten in bestimmte Präferenz-Cluster. Nach Auswertung der Untersuchungen wurde deutlich, dass Patienten ein bestimmtes Cluster von Bildern aufweisen, die von ihnen als besonders aversiv bewertet wurden.

Betrachtet man die Gesamtheit aller Patienten, ist jedoch kein statistischer Zusammenhang nachzuweisen, obgleich der PAS-Mittelwert der Patienten, die die Höhenbilder stärker bewerteten als die übrigen Cluster, numerisch etwas geringer ausfällt.

3.2.4 Korrelation mit dem Differenzwert des Kortisolspiegels

Im Folgenden wird das Verhältnis des gemessenen Kortisoldifferenzwertes während der Bildvorführung unter dem f-MRT in Bezug zu den Ratings der jeweiligen Bildcluster gestellt und analysiert. Die Messmethode des Kortisols wird unter Gliederungspunkt 2.2.4, Material und Methoden, beschrieben.

Tabelle 15 ANIK-1 - Korrelation für *Δ*- Salivakortisolsekretion über die Exposition Patienten

	Korrelation	P
Alle Patienten	- 0,309	n.s.
Cluster Körperangst	0,186	n.s.
Cluster Höhe	0,153	n.s.
Cluster Menschenmengen	- 0,435	0,081 (Trend)
Cluster Verkehrsmittel	- 0,474	0,055 (Trend)
Cluster Enge	- 0,477	0,053 (Trend)

Tabelle 16 Anik-1-Korrelation für Δ-Salivakortisolsekretion über die Exposition Kontrollen

	Korrelation	P
Alle Kontrollen	0,383	0,087 (Trend)
Körperangst	0,371	0,098 (Trend)
Höhe	0,142	(n.s.)
Menschenmengen	0,399	0,073 (Trend)
Verkehrsmittel	0,450	0,041
Enge	0,335	(n.s.)

Tabelle 15 und 16 veranschaulicht die Korrelation für die Salivakortisolsekretion über die Exposition und den spezifischen Agoraphobieclustern. Die Kortisoldifferenzen im Speichel zeigen deutliche Unterschiede zwischen einzelnen Clustern innerhalb der PDA-Gruppe und im Vergleich zu den Kontrol-

len. Die Ergebnisse der Patienten in den Cluster *Enge* (p=0,053; Korrelation= -0,477) und *Verkehrsmittel* (p=0,055; Korrelation= -0,474) lassen einen Trend erkennen. Die Korrelationen sind mittelgradig hoch. Kontrollen zeigen zu den Bildern *Verkehrsmittel* eine signifikante Korrelation (p=0,041; Korrelation=0,450), nicht aber zu den Bildern *Enge* (p=0,138; Korrelation=0,335). Für die Bilder mit *Menschenmengen* wurden in der Kontrollgruppe positive mittlere Zusammenhänge zwischen den Ratings errechnet (p=0,073; Korrealtion=0,399), negative jedoch für die Patienten (p=0,081;Korrelation= -0,435). Weiterhin besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen den Kortisoldifferenzwerten und den Ratings aus den Clustern *Höhe* (p=0,558; Korrelation=0,153) und *Körperangst* (p=0,476; Korrelation=0,186) bei den Patienten, wie auch bei den jeweiligen Kontrollen (*Höhe:* p=0,540; Korrelation=0,142, *Körperangst (*p=0,098;Korrelation=0,371) (Tabelle 15: ANIK1 – Korrelationen für Δ-Salivakortisolsekretion über die Exposition Patienten und Tabelle 16: ANIK1-Korrelation für Δ-Salivakortisolsekretion über die Exposition Kontrollen).

Zusammenfassend lässt sich nun bei den Patienten des Clusters *Höhenangst* und *Körperangst*, im Gegensatz zu den Vergleichsclustern *Enge, Verkehrsmittel* und *Menschenmengen*, ein signifikanter Abfall des Kortisols nach visueller Exposition mit spezifisch phobischen Stimuli nachweisen. Dem gegenüber zeigen die Kontrollen einen Anstieg von Kortisol über alle Bilder.

Für die Gesamtheit der Patienten ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem mittleren Rating für das gesamte Bilderset und der Differenz des Kortisolspiegels erkennbar. Bei den Kontrollen zeichnet sich ein eher schwacher positiver Zusammenhang ab, der jedoch nicht wirklich signifikant ist.

Gemäss den in Tabellen 14, 15 und 16 (ANIK-1 - Korrelation Schweregrad der Störung mit Cluster-Ratings, sowie ANIK-1-Korrelation für Δ-Salivakortisolsekretion über die Exposition Patienten und Kontrollen) beschriebenen Ergebnissen scheinen Patienten mit den Präferenzclustern *Verkehrsmittel* und *Enge* neben einem höheren Kortisolwert im Vergleich zu den übrigen Clustern im gleichen Zug schwerer erkrankt zu sein.

4. Diskussion

Bislang existierten im Bereich Panikstörung und Agoraphobie nur wenige Studien mit Einsatz visueller Stimuli. Die Untersuchungen beschränkten sich lediglich auf Anwendung von emotionsbesetzten oder bedrohlichen Wörtern (Maddock et al. 2003; van den Heuvel et al. 2001), emotionalen Gesichtern (Pillay et al. 2006) oder angstbesetzten, nicht vorselektierten Bildern (Bystritsky et al. 2001). Im Vorfeld ausgewählte, hoch störungspezifisch emotional erregende Bildern wurden jedoch noch in keine Untersuchung eingeschlossen, die Ergebnisse der Angst- und Panikstimulation waren daher verständlicherweise nicht immer einheitlich. Bislang angewendete visuelle Stimulationsparadigmen in Form von lediglich allgemein phobischem oder generell aversivem Bildmaterial (z.B unter funktionell bildgebenden Verfahren) besitzen aufgrund der Komplexität der involvierten Prozesse im dargestellten Angstnetzwerk vermutlich keinen ausreichenden empirischen Halt. Weiterführend besteht eine große Wahrscheinlichkeit, dass agoraphobe Ängste, durch gewisse visuelle Stimuli induziert, einer großen individuellen Variabilität unterliegen. Ausreichende individuell störungsspezifisch angstinduzierende Effekte lassen sich wohl aus diesem Grund durch die einheitliche Verwendung von bestimmtem Bildmaterial nicht zufriedenstellend erzielen. Eine kontrollierte Untersuchung von Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT), bei der eine speziell für die Patientengruppe Panikstörung vorselektierte, störungsspezifisch visuell emotionale Stimulanz im Vergleich zu neutralen Stimuli zur Messung von Aktivität z.B. bestimmter limbischer Strukturen verwendet wurde, existierte nicht. Im Zuge der Ratingauswertung erfolgte eine Zuteilung der Patienten in 6 Clustergruppen gemäß der erörterten Bildauswahl nach den Symptomclustern in den Klassifikationskriterien der Agoraphobie. In einem weiteren Schritt wurden die Patienten in die 3 übergeordneten Patientengruppen eingeteilt:

1. *Körperangst*
2. *Höhenangst*
3. *Gemischt*

Hierbei konnten individuelle Prädominanz-Cluster selektiert und angewendet werden, die wiederum interessante Cluster-spezifische Unterschiede aufzeigten.

Demographische Ergebnisse

Patienten des Clusters *Körperangst* sind größtenteils weiblich und liegen im Altersdurchschnitt deutlich niedriger.

Im Cluster *Höhenangst* findet sich wiederum eine tendenziell höhere Zahl an männlichen Patienten sowie eine geringere Erkrankungsschwere.

Ergebnisse der Bilderratings

Die Ergebnisse des Bilderratings der Cluster *Verkehrsmittel, Höhe, Enge, Körperangst* und *Menschenmengen* unterscheiden sich signifikant zwischen den Patienten und Kontrollen. Hierbei lagen die Ratings der Patienten deutlich über denen der Kontrollen.

Weniger komplexe und wahrscheinlich entwicklungsgeschichtlich ältere Cluster, wie *Höhe,* bewerteten Patienten niedriger als die anderen. Bei Kontrollen war es dagegen umgekehrt erkennbar, womit diese eventuell eine Zwischenstellung zwischen pathologischer und physiologischer Angst einnehmen.

Ergebnisse der Bilderratings im Bezug auf Erkrankungsgrad

Das Cluster *Verkehrsmittel* konnte als ein Trend, Enge hingegen als deutlich signifikant nachgewiesen werden, sodass Patienten mit einer Präferenz gegenüber diesen Clustern folglich unter einer stärker ausgeprägten Panik-und Agoraphobiestörung leiden.

Bei den Clustern *Körperangst, Höhe* und *Menschenmengen* bestanden keine signifikanten Korrelationen, was wiederum mit einer eher weniger schweren Erkrankung der zugehörigen Patienten einhergeht.

Bei Betrachtung der oben genannten Ergebnisse in Bezug auf Demographie, Bilderratings sowie Erkrankungsgrad der Patienten als auch der Kontrollen lassen sich deutliche Unterschiede erkennen. Sie zeigen die Notwendigkeit der Auswahl individueller, störungsspezifischer Stimuli für die Erforschung des Angstgeschehens.

Ergebnisse der Kortisolmessung

Die Messung des Speichelkortisols war ein ergänzender Schwerpunkt der Untersuchung. Nicht alle Teilnehmer konnten Salivaproben liefern, weshalb die Ergebnisse als vorläufig zu sehen sind. Die Kortisoldifferenzen zeigten deutliche Unterschiede einerseits zwischen Clustern in der PDA-Gruppe und andererseits im Vergleich mit den Kontrollen:

Die Patienten des Clusters *Höhenangst* und *Körperangst* wiesen, im Gegensatz zu den Vergleichsclustern *Enge, Verkehrsmittel* und *Menschenmengen*, einen signifikanten Abfall des Kortisols nach Vorführung des Bildsets auf.

Die Kontrollen zeigten einen Anstieg von Kortisol in Bezug auf alle Bilder. Für die Gesamtheit der Patienten war kein statistischer Zusammenhang zwischen dem mittleren Rating für das gesamte Bilderset und der Differenz des Kortisolspiegels erkennbar.

Bei den Kontrollen zeichnete sich ein eher schwacher positiver Zusammenhang ab, dieser war jedoch nicht wirklich signifikant.

Bisherige Untersuchungen befassten sich lediglich mit den Kortisolwerten von PDA-Patienten unter artifizieller, chemischer (Coplan et al. 1998; Dillon et al. 1987; Gorman et al. 1989; Hollander et al. 1989; Levin et al. 1987) Stimulation oder spontanen Panikattacken unter Laborbedingungen (Cameron et al. 1987) und wiesen uneinheitliche Ergebnisse auf. In einer Studie von Wedekind et al. (2000) wurde eine größere Gruppe von unbehandelten ambulanten Patienten mit einer Panikstörung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe auf die basale HPA-Funktion bzw. Kortisolsekretion hin untersucht. Zum einen wurden hierbei erstmals bewusst ausschließlich Patienten mit einem mittleren oder schweren Ausprägungsgrad einer Panikstörung untersucht (P&A-Skalenwert >18 Punkte), zum anderen wurden als Untersuchungsmethoden vergleichend sowohl Saliva- als auch Serumproben bestimmt. Die Ergebnisse zeigten signifikante höhere Kortisolwerte in der Patientengruppe verglichen mit den gesunden Kontrollen, sowohl in der Saliva, wie auch im Serum. Hierbei waren weiterhin deutliche Unterschiede zwischen der Subgruppe mit einer schweren Ausprägung der Panikstörung (P&A-Skalenwert >22 Punkte) und den Kontrollpersonen erkennbar. Das Ergebnis gab Anhalt für die Annahme, dass der Einschluss weniger schwer erkrankter PDA Patienten ursächlich für die Uneinheitlichkeit früherer Untersuchungen sein könnte. Auch die hierauf durchgeführten Folgestudie (Bandelow et al. 2000) mit PDA Patienten und ge-

sunden Kontrollen durch repetitive Nachturinmessungen sowie zusätzliche Speichelkortisolmessungen ergaben unter anderem zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einem höheren Schweregrad der PDA (P&A-Skala >22 Punkte) und Patienten mit weniger ausgeprägtem Störungsgrad in den Urinmessungen. Die Saliva Kortisolwerte allerdings zeigten sich nur in der schwerer erkrankten PDA Subgruppe (P&A >22 Punkte) signifikant höher als bei gesunden Kontrollen, so dass sich hier erneut eine Abhängigkeit von Speichelkortisolwerten von der Schwere der Störung bei der PDA zeigen ließ. In einer weiteren Datenanalyse konnte jedoch kein Zusammenhang der Kortisolwerte mit bestimmten Variablen der PDA, wie der Intensität der Erwartungsangst, dem Vorliegen einer Agoraphobie oder allgemeinen Einschränkungen durch die PDA, ermittelt werden.

In einer Untersuchung von Bandelow et al. (2000) wurden erstmals Salivaproben von PDA Patienten im natürlichen Umfeld betrachtet, zu mehreren Zeitpunkten vor und nach einer Panikattacke. Die Teilnehmer konnten hier eine hohe durchschnittliche Schweregradausprägung der PDA (P&A-Skala 27,1 Punkte) aufzeigen. Deutlich erkennbar war eine signifikant erhöhte Kortisolsekretion bei akuten Panikattacken in den ersten 30 Minuten und sogar den ersten 60 Minuten nach Beginn. Nach 2 Stunden ergaben sich keine Unterschiede mehr zu den Kontrollwerten. Die Beobachtung, dass eine akute Panikattacke zu einer signifikanten Erhöhung der Kortisolwerte im Speichel für 60 Minuten führt, konnte die Annahme nicht ausschließen, dass wiederholte Panikattacken für die erhöhten mittleren Tageswerte für Kortisol bei schwer erkrankten PDA Patienten ursächlich sind. Eine direkte Korrelation mit der Schwere der PDA (P&A-Skalenwert), der Schwere der Panikattacke (API-Skalenwert) oder der Stimulationsparadigmen der Panikattacken und der Kortisolsekretion konnte in dieser Untersuchung jedoch nicht gezeigt werden. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen eine gegebenfalls notwendige Differenzierung der Kortisolwerte bei Panikattacken gemäß der individuellen Reizcluster. Sie geben Grund zur Annahme, dass die Kortisoländerung bei Patienten mit einem Vorherrschen von Höhenangst und Körperangst bei phobischer Exposition weniger relevant ist, im Vergleich zu den übrigen Clustern Enge, Verkehrsmittel und Menschenmengen. Die Kontrollen wiederum zeigten einen Anstieg von Kortisol über alle Bilder auf, der bis zu einem bestimmten Grad folglich als physiologisch erscheint. Für die Gesamtheit der Patienten war kein statistischer Zusammenhang zwischen dem mittleren Rating für das gesamte

Untersuchungsmaterial und der Differenz des Kortisolspiegels erkennbar. Eine mögliche Ursache kann die geringe Stichprobenzahl der Patienten mit erfolgten Kortisolmessungen sein.

Im Jahr 2006 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von de Quervain eine Studie, in der sie die Interaktion zwischen akuter Kortisolsubstitution und phobischem Angstgeschehen bei Patienten mit sozialer Phobie und Arachnophobie untersuchten (De Quervain et al 2006). In beiden Krankheitsbildern wurde durch regelmäßige Gabe von Kortisol vor Exposition eine Reduktion der Angst beobachtet. Bei den Arachnophobikern hielt diese Wirkung sogar bis zum zweiten darauf folgenden Tag an. Allgemeine, phobieunspezifische Ängste hingegen konnten durch Kortisolgabe nicht beeinflusst werden. In einer darauf angeschlossenen Studie untersuchten de Quervain et al. die Kortisolsubstitution im Zusammenhang mit der Höhenangst (De Quervain et al 2010). Auch hier konnte die Angstentstehung durch die Kortisolgabe vor Expostition vermindert werden. Diese Ergebnisse lassen auf eine deutlich bessere Angstbewältigung durch die Gabe von Kortisol schließen, da sie, wie in diesen Studien bewiesen, zu einer geringeren Angstkonditionierung führten.

Im Widerspruch dazu steht eine Studie von Siegmund et al. (2010), in der 10 Panik- und Agoraphobiepatienten einzelne, unspezifisch phobische Situationen mit Bezug auf Hochwasser ausgesetzt wurden. Vor, während und nach der Exposition wurde das Ausmaß der subjektiven Angst beurteilt und Blutproben zur Analysierung des Kortisol- und ACTH-Gehaltes genommen. Zehn gleichaltrige Kontrollpersonen gingen durch das gleiche Verfahren. Die Untersuchungen zeigten hier weder einen signifikanten Anstieg der Kortisolkonzentration noch von ACTH. Bei Patienten mit einem geringen Anstieg des Kortisols während der Exposition waren weiterhin nur geringe Verbesserungen des Krankheitsbildes nach erfolgter Therapie zu beobachten. Generell konnte gezeigt werden, dass der Mangel an HPA-Achsenstimulation während wiederholter Konfrontation mit der phobischen Situation durchaus mit dem Therapieerfolg in Verbindung zu bringen ist. Jedoch wurden auch in dieser Untersuchung individuell störungsspezifische Stimuli als Expositionsmaterial außer Acht gelassen.

Bis dato bekannte und oben diskutierte Studien, die sich mit einer möglichen Interaktion von Panikpatienten mit und ohne Agoraphobie und den jeweilig vorliegenden Kortisolkonzentrationen beschäftigen, sind nicht einheitlich. Dies

mag größtenteils mit der fehlenden Differenzierung der Reizstimuli während der Exposition gemäß den individuellen, störungsspezifischen Symptomcluster zusammenhängen. Nichtsdestotrotz führen die Ergebnisse aller dargelegten Studien jedoch zu der Annahme, dass durchaus eine Wechselwirkung zwischen akuter Panikattacke und Veränderung der Kortisolkonzentration besteht.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Erfassung PDA-spezifischer Cluster möglicherweise relevant für die differentielle Beurteilung phänomenaler und biologischer Unterschiede unter PDA-Patienten ist. Die zum Teil signifikanten Differenzunterschiede der PDA Gruppe in den verschiedenen Clustern könnten einen Anhaltspunkt auf störungsspezifische Mechanismen der Reizverarbeitung bestimmter phobischer Stimuli darstellen. Die beschriebenen Untersuchungen konnten zeigen, dass es bei PDA-Patienten individuelle Unterschiede in der Verteilung von störungsspezifischen Reizclustern zu geben scheint, auf die eine möglicherweise spezifische (endokrine) Reaktion erfolgt. Folglich werfen diese Ergebnisse nun zum einen die Frage auf, ob durch eine höhere Konzentration an Kortisol eine größere Angstreduktion möglich wäre. Bestünde zum anderen Grund zur Annahme, dass eine geringere Kortisolkonzentration vielleicht mit einer höheren Erkrankungsschwere einhergehen mag? Und ist die HPA-Reagibilität und die damit produzierte Kortisolmenge letztlich vom jeweiligen Stimulus während Exposition abhängig? Könnte abschließend eine Veränderung der Kortisolkonzentration am Ende einer psychotherapeuthischen Behandlung womöglich ein Marker für einen Therapieerfolg darstellen? Die aufgeworfenen Fragen sollten Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen werden.

5. Zusammenfassung

Angststörungen gelten heutzutage als die häufigsten psychiatrischen Störungen. Epidemiologischen Untersuchungen zufolge leidet etwa jeder vierte mindestens einmal in seinem Leben unter mindestens einer Episode einer Angststörung. In den letzten Jahren konnten große Fortschritte in der Diagnostik, der neurobiologischen Grundlagenforschung und der wissenschaftlichen Untersuchung von Behandlungsmethoden erzielt werden. So ist die Panikstörung in Hinblick auf neurobiologische Veränderungen die bislang wohl am besten untersuchte Angststörung. Trotz nunmehr detaillierter Erkenntnisse über die Hirnstrukturen, die pathologische Angst vermitteln, besteht heute immer noch kein allgemeiner Konsens über die neurobiologischen Vorgänge, die krankhafte Ängste bedingen. Gerade die Ergebnisse bildgebender Studien beim Krankheitsbild der Panikstörung sind noch uneinheitlich sowie mangelt es ihnen teilweise an Spezifität. Kontrollierte Untersuchungen mit störungsspezifischen, vorselektierten emotional erregenden Bildern, die mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT) zum einen in Vergleich zu neutralen Bildern, zum anderen zu gesunden Kontrollpersonen gesetzt werden, fehlen bislang im Bereich der Panikstörung und Agoraphobie.

Die vorgelegte Studie befasst sich mit der Etablierung sowie Validierung einer Bildauswahl gemäß klassifikatorisch festgelegter störungsspezifischer Kriterien der Agoraphobie, die für zukünftige Untersuchungen als visuelle Angststimuli angewendet werden können. Weitere Schwerpunkte dieser Arbeit stellen die individuelle Ausprägung der Angstintensivität innerhalb bestimmter Agoraphobie-Cluster und deren Zusammenhang zu bestimmten Erkrankungsvariablen, Geschlecht und Kortisolsekretion dar, welche in vergangenen Untersuchungen ebenfalls noch nicht näher beleuchtet worden sind. Die Bilderauswahl erfolgte gemäß den Symptomclustern in den Klassifikationskriterien der Agoraphobie, aufgelistet in der Panik- und Agoraphobie-Skala und beeinhaltet begünstigende Situationen für die Entstehung einer Panikattacke. Für die Bildpräsentation wurde Bildmaterial mit körperlichen Gefahren, Verkehrsmittel, weiten Flächen, Höhen, Menschenmengen sowie Engen ausgewählt und in randomisierter Reihenfolge vorgeführt. Die Rahmenbedingungen der Bildpräsentation erfolgten in Anlehnung an die Präsentationsvorgaben für das international affective picture system (IAPS). Mit Hilfe eines Computerbildschirmes wurden dem Patienten insgesamt 120 Bilder entsprechend der Klas-

sifikationskriterien der Agoraphobie innerhalb einer Powerpointprä-sentation vorgeführt. Der dem Patienten vorliegende Ratingbogen enthielt eine für jedes Bild entsprechend nummerierte 9-stufige Skala der Dimension „emotionale Erregung“. Im Rahmen einer weiteren Bildschirmpräsentation im f-MRT wurde den Patienten und Kontrollen jeweils eine Salivaprobe zur Bestimmung von Kortisol vor und nach der f-MRT Untersuchung abgenommen und im Labor untersucht. Die Patienten wurden anhand der Ratingergebnisse in 6 Clustergruppen eingeteilt, die sich an die unter 2.2.3.1 (Material und Methoden, Bildauswahl) erörterten Bildauswahl der Symptomclustern in den Klassifikationskriterien der Agoraphobie anlehnen. Das Cluster Körperangst und Höhe werden dabei unterschieden. Menschenmengen, Verkehrsmittel, Engen sowie weite Flächen wurden zunächst unter dem Cluster Gemischt zusammengefügt. Weniger komplexe und wahrscheinlich entwicklungsgeschichtlich ältere Reizverarbeitungskreisläufe wie Höhe werden von Patienten niedriger als andere geratet, bei Kontrollen ist es umgekehrt. Komplexere Cluster wie Panik fanden sich bei jüngeren Patienten, das Cluster Höhe ging mit geringerer Störungsschwere und anderer Geschlechtsverteilung einher. Kortisoldifferenzen im Speichel zeigen deutliche Unterschiede zwischen Clustern innerhalb der PDA-Gruppe und im Vergleich mit Kontrollen. Bei den PDA-Patienten wurde in den Clustern Höhe und Panik ein Kortisolabfall über die Exposition deutlich, während die Kontrollen einen Anstieg von Kortisol über alle Stimuli nachweisen.

Die dargelegten Ergebnisse für PDA Patienten zeigen individuell deutliche Unterschiede der Verteilungen von störungsspezifischen Reizclustern, auf die eine möglicherweise spezifische Reaktion erfolgt.

Abschließend kann man feststellen, dass es innerhalb der beschriebenen Untersuchungen gelungen ist, ein Set von störungsspezifischen visuellen Stimuli zur differentiellen Erfassung von Agoraphobie/Panikstörung gemäß den Klassifikationskriterien zu etablieren, der in zukünftigen Bildgebungs-Studien verwendet werden kann.

6. Literaturverzeichnis

Abelson JL, Curtis GC (1996): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder - 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. Arch Gen Psychiatry 53:323-331

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistic manual for mental disorder, 1st. ed. (DSM-I). American Psychiatric Press, Washington DC **1952**

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistic manual for mental disorder, 2nd. ed. (DSM-II). American Psychiatric Press, Washington DC **1968**

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistic manual for mental disorder, 3rd. ed. (DSM-III). American Psychiatric Press, Washington DC **1980**

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistic manual for mental disorder, 3rd-R. ed. (DSM-III-R). American Psychiatric Press, Washington DC **1986**

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistic manual of mental disorders, 4rd. ed. (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC **1994**

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistic manual of mental disorders, 4rd-TR. ed. (DSM-IV-TR). American Psychiatric Press, Washington DC **2000**

Arolt V, **Zwanziger P**, **Ströhle A**, **Hamm A**, **Gerlach A**, **Kircher T**, **Deckert J (2009):** The research network panic-net: improving the treatment of panic disorder - from a better understanding of fear circuit mechanisms to more effective psychological treatment and routine care. Psychother, Psychosom, med Psychol 59:124-131

Aronson TA, Logue CM (1988): Phenomenology of panic attacks: a descriptive study of panic disorder patient´s self-reports. J Clin Psychiatry 49:8-13

Ashton H (1994): Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs 48:25-40

Austin MC, Rhodes JL, Lewis DA (1997): Differential distribution of corticotropin releasing hormone immunoreactive axons in monoaminerc nuclei of the human brainstem. Neuropsychopharmacol 17:326-341

Ballenger JC (1993): Panic disorder. Efficacy of current treatments. Psychopharmacol Bull 29:477-486

Ballenger JC, Sheehan DV, Jacobsen G: Antidepressant treatment of severe phobic anxiety. Paper presented at the annual meeting of the American Psychiatric Convention, Toronto, Canada **1977**

Bandelow B (1995): Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The panic and agoraphobia scale. Int Clin Psychopharmacol 10:73-81

Bandelow B: Panik- und Agoraphobieskala (PAS). Hogrefe, Göttingen/Bern/Toronto/Seattle **1997**

Bandelow B: Panik und Agoraphobie: Diagnose, Ursachen, Behandlung. Springer-Verlag, Wien **2001**

Bandelow, B: Angst- und Panikerkrankungen. Uni-Med Verlag, Bremen **2006**

Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S, Kunert HJ, Rüther E (1995): Asessing the efficacy of treatments of panic disorder and agoraphobia. I. Methodological problems. Int Clin Psychopharmacol 10:83-93

Bandelow B, Amering M, Benkert O, Marks I, Nardi AE, Osterheider M, Tannock C, Tremper J, Versiani M (1996a): Cardio-respiratory and other symptom clusters in panic disorders. Anxiety 2:99-101

Bandelow B, Röthemeyer M, Sievert K, Hajak G, Rüther E (1996b): Panik disorder-acceptance of the diagnostic entity and preferred treatment. Anxiety 1996:99-101

Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Rüther E (2000): Salivary cortisol in panic attacks. Am J Psychiatry 157:454-456

Bandelow B, Zohar J, Hollander E (2008): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. World J Biol Psychiatry 9:248-312

Beck AT, Ward MD, Mendelson MD, Mock MD, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561-571

Beck AT, Emery G, Greenberg RL: Anxiety disorders and phobias a cognitive perspective. Basic Books, New York **1985**

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988): An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol 56:893-897

Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wright F (1992): A crossover study of focused cognitive therapie for panic disorder. Am J Psychiatry 149:778-783

Benkelfat C, Bradwejn J, Meyer E, Ellenbogen M, Milot S, Gjedde A, Evans A (1995): Functional neuroanatomy of CCK4-induced anxiety in normal healthy volunteers. Am J Psychiatry 152:1180-1184

Boulenger J, Patel J, Marangos P (1982): Effects of caffeine and theophyline on adenosine and benzodiazepine receptors in human brain. Neurosci Lett 30:161-166

Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E, Holzer CE, Rae DS, George LK, Karno M, Stoltzman R, McEvoy L, Nestadt G (1984): Exclusion criteria of DSM-III. Arch Gen Psychiatry 41:983-989

Bradley MM, Lang PJ (1994): Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. J Behav Ther Exp Psychiatry 25:49-59

Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C (1991): Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. Arch Gen Psychiatry 48:603-610

Brady KT, Lydiard RB (1993): The association of alcoholism and anxiety. Psychiatry Q 64:135-149

Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, Petraglia F, Panerai A, Sacerdote P (1992): Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. Neuropsychobiology 26:12-22

Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Soares JC (2002): Anatomical MRI findings in mood and anxiety disorders. Epidemiol Psychiatr Soc 11:88-99

Breslau N, Klein DF (1999): Smoking und panic attacks: an epidemiologic investigation. Arch Gen Psychiatry 56:1141-1147

Brewerton TD, Lydiard RB, Herzog DB, Brotman AW, O´Neil PM, Ballenger JC (1995): Comorbidity of axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. J Clin Psychiatry 56:77-80

Broocks A, Bandelow B, George A, Jestrabeck C, Opitz M, Bartmann U, Gleiter CH, Meineke I, Roed IS, Rüther E, Hajak G (2000): Increased psychological responses and divergent neuroendocrine responses to m-CPP and ipsapirone in patients with panic disorder. Int Clin Psychopharmacol 15:153-161

Brown TA, Barlow DH (1992): Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment und DSM-IV. J Consult Clin Psychol 60:835-844

Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY (2001): Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. Neuroreport 12:3953-3957

Cameron OG, Nesse RG (1988): Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. Psychoneuroendocrinology 13:287-304

Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS (1987): Endocrine and physiological changes during “spontaneous” panic attacks. Psychoneuroendocrinology 12:321-331

Camino GS, Bird HR, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bravo M, Martinez M, Sesman M, Guevara LM (1987): The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. Arch Gen Psychiatry 44:727-735

Carter MM, Hollon SD, Carson R, Shelton RC (1995): Effects of a safe person on induced distress following a biological challenge in panic disorder with agoraphobia. J Abnorm Psychol 104:156-163

Charney D, Bremner D: The neurobiology of anxiety disorders. In: D. Charney (Hrsg.). Neurobiology of mental illness. Oxford Press, Oxford **1999**, 494-517

Charney DS, Heninger GR, Breier A (1984): Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry 41:751-763

Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI (1985): Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. Arch Gen Psychiatry 42:233-243

Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR (1987a): Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. Am J Psychiatry 144:1030-1036

Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR (1987b): Serotonin function in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy subjects. Psychopharmacology Berl 92:14-24

Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR (1992): Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. Acta Psychiatr Scand 86:273-282

Chrousos GP, Gold PW (1992): The concepts of stress and stress system disorders. JAMA 267:1244-1252

Coplan JD, Lydiard RB (1998): Brain circuits in panic disorder. Biol Psychiatry 44:1264-1276

Coplan JD, Papp LA, Martinez J, Pine D, Rosenblum LA, Cooper T, Liebowitz MR, Gorman JM (1995): Persistence of blunted human growth hormone responsive to clonidin in fluoxetine-treated patients with panic disorder. Am J Psychiatry 152:619-622

Coryell W, Noyes R, Clancy J (1983): Panic disorder and primary unipolar depression. J Affect Disorder 5:311-317

Costa RT, Sardinha A, Nardi AE (2008): Virtual reality exposure in the treatment of fear of flying, Aviat Space Environ Med 79:899-903

Cross national collaborative panic study (1992): Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Br J Psychiatry 160:191-202

Curtis Al, Lechner SM, Pavcovich LA, Valentino RI (1997): Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoerulear microinfusion of corticotropin-releasing factor effects on dischargerate cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographicactivity. J Pharmacol Exp Ther 281:163-172

Curtis GC, Massana J, Udina C, Ayuso JL, Cassano GB, Perugi G (1993): Maintenance drug therapy of panic disorder. J Psychiatry Res 27(Suppl 1):127-142

Dager SR, Friedman SD, Heide A, Layton ME, Richards T, Artru A, Strauss W, Hayes C, Posse S (1999): Two-dimensional proton echo-planar

spectroscopic imaging of brain metabolic changes during lactate-induced panic. Arch Gen Psychiatry 56:70-77

Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, Schoder M, Steinberger K, Windhaber J, Imhof H, Katschnig H (1996): High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. Psychiatry Res 68:41-53

Davis M (1992): The role of the amygdala in fear and anxiety. Annu Rev Neurosci 15:353–375

De Beurs E, Garssen B, Buikhuisen M, Lange A, Van Balkom A, Van Dyck R (1994): Continuous monitoring of panic. Acta Psychiatr Scand 90:38-45

De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C (1993): Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. Biol Psychiatry 33: 505-512

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr Rev 19(3):269-301

Delbende C, Delarue C, Lefevre H, Brunel DT, Szafarczyk A, Mocaer E, Kamoun A, Jegou S, Vaudry H (1992): Glucocorticoids, transmitters and stress. Br J Psychiatry Suppl. 15:24-35

De Montigny C (1989): Cholezystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry 46:511-517

De Quervain D J-F, Soravia L, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehlert U, Roozendaal B (2006): Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. Proc Natl Acad Sci 14:5585-5590

De Quervain D J-F, Bentz D, Michael T, Bolt O, Wiederhold B, Margraf J, Wilhelm F (2010): Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. Proc Natl Acad Sci 16:6621-6625

Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF (1987): Measurement of lactate-induced panic and anxiety. Psychiatry Res 20:97-105

Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Deckert J (2006): Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphysm with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T f-MRI in panic disorder. Int J Neuropsychopharmacol 9:349-355

Ebert D: Psychatrie systematisch. Uni-Med Verlag, Bremen **2001**

Emsley Robin A, Oosthuizen Piet P, Joubert Andrè F, Roberts Mimi C, Stein Dan J (1999): Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. J Clin Psychiatr 11:747-751

Estler CJ: Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer-Verlag, New York

2000

Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R (1990): Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. Biol Psychiatry 27:304-310

Fossey MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bisette G, Nemeroff CB (1996): Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in patients with anxiety disorders and normal comparison subjects. Biol Psychiatry 39:703-707

Förstl H, Hautzinger M, Roth G: Neurobiologie psychischer Störungen (Auflage 1). Springer Verlag, Berlin **2005**, 481-522

Fredrikson M, Wik G, Fischer H, Andersson J (1995): Affective and attentive neural networks in humans: a PET study of pavlovian conditioning. Neuroreport 7:97-101

Freud S: Über Psychoanalyse; in: Gesammelte Werke, Band 1, Imago Publishing Co., London **1910**, 1-60

Friedmann S, Smith L, Fogel A (1999): Suicidality in panic disorder: a comparison with schizophrenic, depressed, and other anxiety disorder outpatients. J Anxiety Disord 13:447-461

Furmark T, Fischer H, Wik G, Larsson M, Fredrikson M (1997): The amygdala and individual differences in human fear conditioning. Neuroreport 8:3957-3960

Gelder M, Marks I, Wolf H, Clarke M (1967): Desensitization and psychotherapie in the treatment of phobic states-A controlled inquiry. Br J Psychiatry 113:53-73

Geraci M, Anderson TS, Slate-Cothren S, Post RM, McCann UD (2002): Pentagastrin-induced sleep panic attacks: panic in the absence of elevated baseline arousal. Biol Psychiatry 52:1183-1189

Gillan P, Rachman S (1974): An experimental investigation of desensitization in phobic patients. Br J Psychiatry 124:392-401

Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, Charney DS, Krystal JH (2001): Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 58:556-561

Goisman RM, Warshaw MG, Peterson LG, Rogers MP, Cuneo P, Hunt MF, Tomlin-Albanese JM, Kazmin A, Gollan JK, Eptein-Kaye T, Reich JH, Keller MB (1994): Panic, agoraphobia, and panic disorder with agoraphobia. Data from a multicenter anxiety disorder study. J Nerv Ment Dis 182:72-79

Goldstein AJ, Chambless DL (1987): A re-analysis of agoraphobia. Behav Ther 9:47-59

Gorman JM (1995): Persistence of blunted human growth hormone response to clonidine in fluoxetine-treated patients with panic disorder. Am J Psychiatry 152: 619-622

Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kinney J, Klein DF (1988): Ventilatory physiology of patients with panic disorder (published erratum appears in Arch Gen Psychiatry 1991 48(2):181). Arch Gen Psychiatry 45:31-9 Issn:0003-990x

Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J (1989a): A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. Am J Psychiatry 146:148–161

Gorman JM, Battista D, Goetz RR, Dillon DJ, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kahn JP, Sandberg D, Klein DF (1989b): A comparison of sodium carbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks (published erratum appears in Arch Gen Psychiatry 1991 Aug (8):772). Arch Gen Psychiatry 46:145-150

Gorman JM, M.D, Kent JM, M.D.,Sullivan GM, M.D.,Coplan JD,M.D (2000): Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. Am J Psychiatry 157:493-505

Grawe K, Donati R, Bernauer F: Psychotherapie im Wandel. Von der Konfession zur Profession. Hogrefe, Göttingen **1994**

Grodd W, Schneider F, Klose U, Nagele T (1995): Functional magnetic resonance tomography of psychological functions exemplified by experimentally induced emotion. Radiologe 35:283-289

Grove G, Coplan JD, Hollander E (1997): The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 9:198-207

Gutkowska J, Antienes-Rodrigues J, McCann SM (1997): Atrial natriuretic peptide in brain and pituitary gland. Physiol Rev 77:465-415

Guy W: Clinical Global Impression Scale (CGI), ECDEU assessment manual for psychopharmacology, national institute for mental health-US dept of health, education and welfare publication (ADM), Washington DC **1976**, 76-338

Hecker E (1893): Über larvirte und abortive Angstzustände bei Neurasthenie. Zentralbl Nervenheilkd 16:565-572

Hellhammer DH, Gutberlet I, Konermann J, Müller U, Rolf L: Effects of benzodiazepam on salivary cortisol under experimental stress. In: D.H.Hellhammer, H.Lewistin (Hrsg.). Neurobiological approaches, Huber, Bern **1988**, 413-416

Herman JP, Cullinan WE (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary adrenocortical axis. Neurosience 20:78-84

Herman JP, Prewitt CM, Cullinan WE (1996): Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. Crit Rev Neurobiol 10:371-394

Hoffart A, Martinsen EW (1990): Exposure-based integrated vs. pure psychodynamic treatment of agoraphobic inpatients. Psychotherapy 27:210-218

Hoffart A, Thornes K, Hedley LM (1995): DSM-III-R axis I and II disorders in agoraphobic in patients with und without panic disorder before and after psychosocial treatment. Psychiatry Res 56:1-9

Holsboer F: Angststörungen. Pathogenes-Diagnostik-Therapie. SM-Verlag, Gräfeling **1993**

Hollander E, Liebowitz MR, Gorman JM, Cohen B, Fyer A, Klein DF (1989): Cortisol and sodium lactate-induced panic. Arch Gen Psychiatry 46:135-140

http://www.salle.url.edu/tsenyal/true/imatgesTRUE/plugins/pluginSAM.jpg, 13.03.2010

Huether G, Rüther E : Das serotonerge System. Uni-med, Bremen, London, Boston **2000**

Kandel ER (1999): Biology and the future of psychoanalysis: a new intelectual framework of psychiatry revisited. Am J Psychiatry 156: 505-524

Karterndal DA, Realini JP (1999): Relationship between substance abuse and panik attacks. Addict Behav 24:731-736

Kaschka W, Feistel H, Ebert D (1995): Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. J Psychiatr Res 29:427-434

Katschnig H, Amering M (1990): Panic attacks and panic disorder in cross-cultural perspective. Front Clin Neurosci 9:67-80

Kessler R, Mc Gonagle K, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-II-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Co-morbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51:8-19

Kirschbaum C, Hellhammer D (1989): Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. Neuropsychobiology 22:150-169

Klein D, Fink M (1962): Psychiatric reaction patterns to imipramine. Am J Psychiatry 119:432-438

Klein DF (1993): False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 50:306-317

Klerman G, Hirschfeld M, Al WME: Panic anxiety and its treatments. American Psychiatric Press, Washington DC **1993**

König K: Angst-neurotisch und real. In: Rüger UH (ed), Neurotische und reale Angst. Vandenhoeck & Rupprecht, Göttingen **1984**, 207-218

Krüger MB, Dahl AA (1999): The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panik disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 249(Suppl. 1):19-24

Kushner MG, Abrams K, Thuras P, Thuras P, Hanson KL (2000): Individual differences predictive of drinking to manage anxiety among non-problem drinkers with panic disorder. Alkohol Clin Exp Res 24:448-458

Lang PJ: Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications. In: J. B. Sidowski, J. H. Johnson, & T. A. Williams (II&.), Technology in mental health care delivery systems. NJ Ablex, NJ **1980**, 119-l 37

Lang PJ, McTeague LM (2009): The anxiety disorder spectrum: fear imagery, psychological reactivity and differential diagnosis. Anx Stress Coping 22:5-25

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (2001): International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. In Technical report A-6. FL University of Florida, Gainesville 2001

Lauer CJ, Krieg JC (1992): Sleep electroencephalographic patterns and cranial computed tomography in anxiety disorders. Compr Psychiatry 33:213-219

Lazarus A (1961): Grouptherapie of phobic disorders by systematic desensitization. J Abnorm Soc Psychol 63:504-510

Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R (1997): A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative paroxetine panic study investigators. Acta Psychiatr Scand 95:145-152

Lepine JP, Chignon JM, Teherani M (1993): Suicide attempts in patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry 50:144-149

Lepola U, Nousiainen U, Puranen M, Riekkinen P, Rimon R (1990): EEG and CT findings in patients with panic disorder. Biol Psychiatry 28:721-727

Lesch KP, Wiesmann M, Hoh A, Muller T, Disselkamp Tietze J, Osterheider M, Schulte HM (1992): 5-HT1A receptor-effector system responsivity in panic disorder. Psychopharmacology Berl 106:111-117

Levin AP, Doran AR, Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, Klein DF, Paul SM (1987): Pituitary adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic. Psychiatry Res 21:23-32

Lopez AL, Kathol RG, Noyes R Jr (1990): Reduction in urinary free cortisol during benzodiazepine treatment of panic disorder. Psychoneuroendocrinology 15:23-28

Lüllmann H, Mohr K: Taschenatlas der Pharmakologie. 4. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart **2001**

Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS (2003): Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. Neuroreport 14:325-328

Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC (1996): Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry 53:159-168

Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ (1998): Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. Arch Gen Psychiatry 55:715-720

Margraf J, Schneider S: Panik: Angstanfälle und ihre Behandlung. 2. Auflage. Springer Verlag, Berlin **1990**

Marks IM, Horder J (1987): Phobias and their management. Br Med J Clin Res 295:589-591

Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, Mercader JM (2003): Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. Am J Psychiatry 160:566-568

Massion AO, Warshaw MG, Keller MB (1993): Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 150:600-607

Milrod B, Shear MK (1991): Psychodynamic treatment of panik: three case histories. Hosp Community Psychiatry 42:311-312

Montgomery SA, Asberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. Bri J Psychiatry 134:382-389

Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ (1984): Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocrine Review 5(1):25-44

Nauta WHJ, Feirtag M: Neuroanatomie. Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg **1990**

Nesse RM, Cameron OG, Curtis GC, McCann DS, Huber Smith MJ (1984): Adrenergic function in patients with panic anxiety. Arch Gen Psychiatry 41: 771-776

Noyes R, JR, Crowe RR, Harris EL, Hamra BJ, McChensey CM, Chaudhry DR (1986): Relationship between panic disorder and agoraphobia. A family study. Arch Gen Psychiatry 43:227-232

Noyes R, Reich J, Christiansen J, Suelzer M, Pfohl B, Coryll WA (1990): Outcome of panic disorder. Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. Arch Gen Psychiatry 47:809-818

Noyes R, Kathol RG, Fisher MM, Phillips BM, Suelzer MT, Woodman CL (1994): Psychiatric comorbidity among patients with hypochondriasis. Gen Hosp Psychiatry 16:78-87

Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Dery R (1989): Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1:404-408

Papp LA, Klein DF, Martinez J, Schneier F, Cole R, Liebowitz MR, Hollander E, Fyer AJ, Jordan F, Gorman JM (1993): Diagnostic and substance specificity of carbon-dioxide-induced panic. Am J Psychiatry 150:250-257

Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J, Simpson N, Yurgelun-Todd DA (2006): fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulated gyrus-amygdala connection. J Affect Disord 94:173-181

Pitts F, McClure J (1967): Lactate metabolism in anxiety neurosis. New Engl J Med 277:1329-1340

Pohl R, Yeragani V, Balon R, Rainey J, Lycaki H, Ortiz A, Berchou R, Weinberg P (1988): Isoproterenol-induced panic attacks. Biol Psychiatry 42:891-902

Rasmussen SA, Eisen JL (1994): The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 55:5-10

Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ, Shader RI, Hommer D (1990): Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 47:534-538

Sabatinelli D, Lang PJ, Bradley MM, Flaisch T (2006): The neural basis of narrative imagery: emotion and action, Prog Brain Res 156:93-103

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T (2005): Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. Neuroreport 16:927-931

Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G (1980): Treatment of endogenious anxiety with phobic, hysterical and hypochonrial symptoms. Arch Gen Psychiatry 37:51-59

Siegmund A, Klöster L, Meves AM, Plag J, Stoy M, Ströhle A (2010): Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorder and agoraphobia. Epub 45:339-346

Starcevic V, Bogojevic G, Marincovic J, Kelin K (1999): Axis I and axis II comorbidity in panic/agoraphobic patients with and without suicidal ideation. Psychiatry Res 88:153-161

Ströhle A (2003): Die experimentelle Provokation von Panikattacken als humanexperimentelles Modell. Der Nervenarzt 74:733-739

Ströhle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K (1998): Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. Am J Psychiatry 155:610-612

Ströhle A, Holsboer F, Rupprecht R (2000): Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. Neuropsychopharmacology 22:251-256

Sullivan GM, Coplan JD, Gorman JM (1998): Psychoneuroendocrinology of anxiety disorders. Psychiatry Clin North Am 21:397-412

Targum SD (1992): Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. Psychoneuroendocrinology 17:453-458

Targum SD, Marshall LE (1989): Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. Psychiatry Res 28:295-306

Tiller JW, Bouwer C, Behnke K (1999): Moclobemide and fluoxetine for panik disorder. International Panic Disorder Study Group. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249(Suppl. 1):7-10

Törkl, Hornung JP: Raphe nuclei and the serotonergic system. In: G.Paxinoss, F.L. Orlando (Hrsg.) The human nervous system Academic Press, San Diego **1990**, 1001-10229

Uhde TW, Joffe RT, Jimerson DC, Post RM (1988): Normal urinary free cortisol and plasma MHPG in panic disorder:clinical and theoretical implications. Biol Psychiatry 23:575-585

Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewgen HJ, Witter MP, Merkelbach J, Cath DC, van Balkom AJ, vab Oppen P, van Dyck R (2005): Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. Arch Gen Psychiatry 62:922-933

Wade AG, Tuchman M, Mielke D (1985): Panic attacks and temporallobe seizures associated with a right temporal lobe arteriovenous malformation: case report. J Clin Psychiatry 46:143-145

Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997): The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiatry 170:549-553

Watts FN, **Wilkins AJ (1989):** The role of provocative visual stimuli in agoraphobia. Psychol Med 19:875-885

Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Ruther E (2000): Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. J Neural Transm 107:831-837

Weissman M: Panic disorder: Epidemiologie and genetics; in: Wolfe BE, Maser JD (Hrsg.): Treatment of panic disorder. Aconsensus developement conference. American Psychiatric Press, Washington DC **1994**, 31-39

Weissman M, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Oakley-Brown MA, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK (1997): The cross-national epidemiology of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 54:305-309

Westphal C (1872): Die Agoraphobie, eine neuropathische Erscheinung. Arch Psychiatry 3:138-161

WHO (World Health Organisation): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organisation, Genova **1993**, Kapitel V F00-F99

Wiborg IM, Dahl AA (1996): Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? Arch Gen Psychiatry 53:689-694

Wittchen H: Epidemiology of panik attacks and panik disorders; in: panic and phobia. Springer Verlag. Heidelberg **1986**, 18-28

Wittchen H, Essau C (1993): Comorbidity und mixed anxiety-depressive disorders. Is there epidemiologic evidence? J Clin Psychiatry 54:9-15

Wittchen H, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M (1992): Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 241:247-258

Wolpe J: Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford University Press, Stanford **1958**

Woods SW, Koster K, Krystal JK, Smith EO, Zubal IG, Hoffer PB, Charney DS (1988): Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder [letter]. Lancet 2:678

Wurthmann C, Bogerts B, Gregor J, Baumann B, Effenberger O, Dohring W (1997): Frontal CSF enlargement in panic disorder: a qualitative CT-scan study. Psychiatry Res 76:83-87

www.SPSS.com, 23.10.2010

Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG (1978): Behavior therapy, supportive psychotherapy, imipramin, and phobias. Arch Gen Psychiatry 35:307-316

7. Anhang: Bildauswahl nach Clustern

Im Folgenden werden die zwei jeweils höchst gerateten Bilder jeden Clusters veranschaulicht.

7.1. Körperliche Gefahr

Bild 65

Bild 6

7.2. Verkehrsmittel

Bild 19

Bild 13

7.3. Weite Flächen

Bild 61

Bild 33

7.4. Menschenmengen

Bild 98

Bild 77

7.5. Enge

Bild 18

Bild 72

7.6. Höhen

Bild 66

Bild 111

Danksagung

Ich möchte meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern, von ganzem Herzen für all die psychische sowie tatkräftige Unterstützung und Hilfe danken – diese, meine Doktorarbeit ist Euch gewidmet.

Ein weiterer ganz herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dipl. Psych. B. Bandelow, der mir meinen Doktortitel durch die hier vorliegende Arbeit ermöglicht hat und jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte.

Dr. Dirk Wedekind und Dr. Kirsten Engel danke ich vielmals für die kompetente, unkomplizierte, im höchsten Maße hilfsbereite und freundschaftlichen Betreuung des praktischen wie auch theoretischen Teils meiner Dissertation.

Curriculum vitae

Ich, Marie-Charlott Neumann, wurde am 08.02.1983 als Tochter des Ehepaares Dr. Hans-Joachim und Heidrun Neumann, geb. Tassotti, in Weissenburg in Bayern geboren.
Ich bin ledig und habe keine Kinder.
Von September 1989 bis Juli 1993 besuchte ich die Grundschule in Weissenburg in Bayern und von September 1993 ab das ebenfalls dort ansässige Werner-von-Siemens Gymnasium, wo ich im Juni 2002 das Abitur ablegte.
In der Zeit vom September des gleichen Jahres bis Februar 2003 absolvierte ich jeweils 3-wöchige Praktika in einer psychiatrischen Praxis in Nürnberg wie auch im Pflegebereich des Weissenburger Kreiskrankenhauses.
Von März 2003 bis September 2003 arbeitete ich als Au-Pair in Spanien.
Im Oktober 2003 begann ich schließlich das Studium der Zahnmedizin an der Georg-August- Universität in Göttingen und legte dort im Dezember 2008 das Staatsexamen ab.
Nach 8-monatigem Auslandsaufenthalt in verschiedenen Ländern begann ich im August 2009 meine berufliche Tätigkeit als Assistenzzahnärztin in Neuburg an der Donau.
Im November 2009 wechselte ich meinen Arbeitsplatz nach Röthenbach an der Pegnitz, wo ich bis Mitte Juni 2011 meine Assistententätigkeit ableistete.
Von Mitte Juni bis Ende Juli arbeitete ich ehrenamtlich in dem Hilfsprojekt „Medizinische Hilfe Ecuador“ in Cuenca, Ecuador.
Seit August 2011 bin ich angestellte Zahnärztin in der Praxis meiner Schwester Eva-Christina Neumann, Zahnärztin, in die ich 2012 als Teilhaberin einsteigen werde.

.

Nürnberg, 27.08.2012 Marie-Charlott Neumann