

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Eine Untersuchung zur Wirkung von Paroxetin versus Placebo
in Kombination mit regelmäßigem Ausdauertraining
oder Entspannungstraining auf den Kortisolwert
im Nachturin von Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Alke Sprute

aus

Steinheim

Göttingen 2009

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

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

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historische Entwicklung	1
1.2	Diagnose, Differentialdiagnose, Epidemiologie und Komorbidität	2
1.2.1	Definition und Diagnostik der Panikstörung	3
1.2.2	Differenzialdiagnose	4
1.2.3	Epidemiologie und Komorbidität	6
1.3	Pathogenese der Panikstörung	7
1.3.1	Psychodynamische Konzepte	7
1.3.2	Neurobiologische Grundlagen von Panikattacken.....	9
1.4	Therapie der Panikstörung	17
1.4.1	Psychotherapie	17
1.4.2	Medikamentöse Therapie.....	19
1.4.3	Alternative Behandlungen bei Panikstörungen.....	24
1.5	Fragestellung	25
2	Material und Methoden.....	28
2.1	Studiendesign	28
2.1.1	Untersuchungsgruppe	28
2.1.2	Durchführung der Therapien	29
2.1.3	Durchführung der medikamentösen Therapie	30
2.1.4	Durchführung von Sport und autogenem Training.....	30
2.2	Messungen des Kortisols im Urin	32
2.2.1	Sammeln der Urinproben.....	32
2.2.2	Kortisolbestimmung im Urin	32
2.2.3	RIA-Puffer	33
2.2.4	Fluozintillationsmikrosphären.....	33
2.2.5	Antikörper	34
2.2.6	(3H)-Hydrokortison	34

2.2.7	Standards.....	34
2.2.8	Protokoll des Steroid-Radioimmunoassay.....	35
2.3	Statistik.....	35
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Demographische Charakterisierung der vier Behandlungsgruppen.....	37
3.1.1	Alter.....	37
3.1.2	Geschlechterverteilung.....	38
3.2	Veränderungen der Kortisolmittelwerte im Urin durch die unterschiedlichen Therapien.....	39
3.2.1	Kortisolmittelwerte der Kombinationstherapien vor und nach Therapie und die sich daraus ergebenden Differenzen.....	39
3.2.2	Kortisolwerte der einzelnen Therapiekomponenten vor und nach Therapie und die sich daraus ergebenden Differenzen.....	41
3.2.3	Geschlechtsabhängige Kortisolwertveränderungen.....	48
4	Diskussion.....	52
5	Zusammenfassung.....	57
6	Literaturverzeichnis.....	58

A. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kortisolmittelwerte vor und nach den vier Kombinationsbehandlungen	40
Abbildung 2: Kortisolmittelwerte der einzelnen Therapiekomponenten vor und nach Behandlung	42
Abbildung 3: Kortisolmittelwerte Paroxetin vs. Placebo vor und nach Behandlung	43
Abbildung 4: Vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte Paroxetin vs. Placebo	44
Abbildung 5: Vergleich der Kortisolmittelwerte vor und nach Behandlung Ausdauertraining vs. Entspannungstraining.....	46
Abbildung 6: Kortisolmittelwerte: Vorher-nachher-Differenz Ausdauertraining vs. Entspannungstraining	47
Abbildung 7: Kortisolmittelwerte von Frauen und Männern vor und nach Behandlung	49
Abbildung 8: Kortisolmittelwerte Frauen vs. Männer vor und nach Behandlung ...	50
Abbildung 9: Vorher-nachher-Differenz der Kortisolwerte Frauen vs. Männer.....	51

B. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Panikstörung nach ICD-10 (WHO, 1994).....	3
Tabelle 2:	Übersicht Differenzialdiagnosen zur Panikstörung	5
Tabelle 3:	Übersicht über den Altersdurchschnitt der jeweiligen Gruppen sowie der dazugehörigen Standardabweichung	38
Tabelle 4:	Übersicht über den Anteil von Männern und Frauen an der jeweiligen Behandlungsgruppe	38
Tabelle 5:	Kortisolmittelwerte vor und nach den Kombinationsbehandlungen und die sich daraus ergebenden Differenzen.....	40
Tabelle 6:	Kortisolmittelwerte vor und nach der Behandlung mit den einzelnen Therapiekomponenten und den sich daraus ergebenden Differenzen.....	41
Tabelle 7:	Vergleich der Kortisolmittelwerte von Paroxetin und Placebo vor und nach der Behandlung.....	43
Tabelle 8:	Vergleich der vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte von Paroxetin und Placebo.....	44
Tabelle 9:	Vergleich der Kortisolmittelwerte von Ausdauertraining und Entspannungstraining vor und nach der Behandlung.....	45
Tabelle 10:	Vergleich der vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte von Ausdauertraining mit der von Entspannungstraining.....	46
Tabelle 11:	Kortisolmittelwerte von Frauen und Männern vor und nach der Behandlung und die sich daraus ergebenden Differenzen	48
Tabelle 12:	Vergleich der Kortisolmittelwerte von Frauen und Männern vor und nach der Behandlung.....	50
Tabelle 13:	Vergleich der vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte von Männern und Frauen	51

C. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
APA	American Psychiatric Association
CBG	Corticosteroid Binding Globulin
CCK	Cholezystokinin
CGI	Clinical Global Impressions
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
df	degree of freedom
DSM-III	3rd Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorder
DSM-III-R	3rd Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorder, Revision
FSM	Fluozintillationsmikrosphären
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-(pituitary) Nebennieren-(adrenal)-Achse
HT-Rezeptoren	Hydroxytryptaminrezeptoren
ICD-10	International Classification of Diseases
m-CPP	meta-Chlorophenylpiperazin
μ	Mittelwert
N	Stichprobenumfang
N.S.	Nicht signifikant
P	Wahrscheinlichkeit
PAS	Panik- und Agoraphobie-Skala
PTZ	Pentylentetrazol
RIA	Radio-Immuno-Assay
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
Tab.	Tabelle
TZA	Trizyklische Antidepressiva
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Angst ist als existenzielle Grunderfahrung untrennbar mit dem menschlichen Leben verknüpft. Schon in der Bibel gehört die Überwindung von Angst, Sorge und Schuld trotz aller existenziellen Unsicherheit zu den zentralen Themen neutestamentarischer Schriften. Auch die griechische Mythologie befasste sich mit diesem Thema. So leitet sich das Wort Panik vom griechischen Hirtengott Pan ab. Dieser tauchte mit seiner furchtbaren Erscheinung plötzlich vor ahnungslosen Reisenden auf und verschwand danach ebenso schnell wieder. Damit erschreckte er die Ahnungslosen so sehr, dass sie erfüllt von Angst und Terror kopflos davonliefen. Phobos, war ebenfalls eine griechische Gottheit, welche die besondere Fähigkeit hatte, Feinde zu erschrecken. Sein Abbild war deshalb häufig auf Kriegsrüstungen zu finden.

Eine systematische Untersuchung der Angst als Symptom fand allerdings erst Mitte des letzten Jahrhunderts statt. Als erstes wurde die Agoraphobie im neunzehnten Jahrhundert durch Carl Westphal (1872) beschrieben. Der bekannte Psychoanalytiker Freud beschrieb zwei Arten von Angstneurosen, die an die heutigen Krankheitsbilder Panikstörung und generalisierte Angststörung erinnern (Freud 1910). Wirklich interessant wurde die genaue Beschreibung der Angstsymptomatik allerdings erst mit der Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten wie Antidepressiva und Anxiolytika. Klein und Fink grenzten 1962 das Paniksyndrom von anderen Angstneurosen ab und betrachteten es als eigenes Krankheitsbild (Klein und Fink 1962). Von da an dauerte es Jahre, bis sich eine einheitliche Definition für das Paniksyndrom durchsetzte.

Mit der Einführung des “Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Third Edition“ (DSM-III), APA 1980, dem weltweit verbreitetsten Werk zur Klassifikation psychischer Störungen, wurden die zuvor als Angstneurose zusammengefassten Störungsbilder in die Panikstörung/Agoraphobie, die spezifische Phobie, die soziale Phobie und die generalisierte Angststörung unterteilt. Die Agoraphobie ist eine starke Angst, welche in vielen unterschiedlichen Situationen auftritt, in denen sich der Patient in der Öffentlichkeit befindet. Dagegen beschränkt sich die spezifische Phobie auf eine oder wenige spezifische Situationen, in denen ein

Vermeidungsverhalten gezeigt wird. Bei der sozialen Phobie tritt die Vermeidung ausschließlich in sozialen Situationen auf. Es besteht eine ausgeprägte Angst vor einer negativen Beurteilung durch andere. Die Revision der dritten Edition, das DSM-III-R (APA, 1986), ordnete die Agoraphobie als einen Subtypus der Panikstörung ein und ließ sie nur bei Fehlen von Panikattacken eine separate Störung darstellen. Der Grund dafür ist, dass in der Regel die Panikattacken zuerst auftreten und sich erst im weiteren Verlauf die Angst vor bestimmten Situationen wie Menschenmengen oder Aufenthalt in engen Räumen entwickelt. Im Gegensatz dazu werden nach ICD-10 (WHO, 1994) eine Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01), eine Agoraphobie ohne Panikstörung (F40.00) sowie eine isolierte Panikstörung (F41.0) unterschieden. Die „International Classification of Diseases“ (ICD-10) sieht also im Unterschied zur DSM-Klassifikation die Agoraphobie als führendes Syndrom.

1.2 Diagnose, Differentialdiagnose, Epidemiologie und Komorbidität

In diesem Kapitel werden die Definition und geeignete Diagnostiken für die Panikstörung vorgestellt.

1.2.1 Definition und Diagnostik der Panikstörung

Die Panikstörung sowie die Agoraphobie sind nach ICD-10 folgendermaßen definiert:

Tabelle 1: Panikstörung nach ICD-10 (WHO, 1994 F)

Wiederholte Panikattacken mit folgenden Merkmalen:	
- abgegrenzte Episode ausgeprägter Angst oder Unbehagens	
- abrupter Beginn	
- sie erreicht ihr Maximum innerhalb weniger Minuten und dauert mindestens einige Minuten	
- mindestens 4 der unten aufgeführten Symptome müssen vorhanden sein	
- von denen mindestens 1 zu den Items (a) bis (d) gehört:	
Autonome Symptome	
(a)	Herzklopfen oder Herzrasen
(b)	Schwitzen
(c)	Zittern oder Beben
(d)	Mundtrockenheit
Brust- und Bauchsymptome	
(e)	Atemnot
(f)	Erstickungsgefühl
(g)	Brustschmerz oder- unbehagen
(h)	Übelkeit oder Bauchbeschwerden
Psychische Symptome	
(i)	Schwindel-, Unsicherheit-, Ohnmachts- oder Benommenheitsgefühle
(j)	Gefühl, dass Dinge unwirklich sind (Derealisation) oder Depersonalisation
(k)	Angst, die Kontrolle zu verlieren, „wahnsinnig zu werden“
(l)	Angst zu sterben
Allgemeine Symptome	
(m)	Hitzewallungen oder Kälteschauer
(n)	Taubheit oder Kribbelgefühle
- Mittelgradige Panikstörung mindestens 4 Attacken in 4 Wochen	
- Schwere Panikstörung: mindestens 4 Attacken pro Woche über 4 Wochen	
Agoraphobie	
Agoraphobie ist die Angst, sich an Orten oder Situationen zu befinden, in denen entweder vollständige Panikattacken auftreten könnten oder einzelne Symptome (z.B. schwindelig werden oder kollabieren, Verlust der Darm- oder Blasenkontrolle, Erbrechen, Herzbeschwerden), wobei in diesen Situationen eine Flucht schwer möglich wäre, peinliches Aufsehen erregen würde, oder aber keine Hilfe verfügbar wäre. Typische Situationen sind: Menschenmengen, öffentliche Plätze, Reisen mit weiter Entfernung von zu Hause oder Reisen alleine, in einer Schlange zu stehen, sich auf einer Brücke befinden oder Fahrstuhl, Bus, Zug, Flugzeug oder Auto zu fahren.	

Zusätzlich kann noch mit Hilfe der Panik- und Agoraphobieskala (Bandelow 1997) der Schweregrad der Panikstörung bestimmt werden.

Die meisten Patienten leiden auch außerhalb von Panikattacken unter einem ständig erhöhten Angstniveau (Margraf und Schneider 1990), das hauptsächlich durch eine Erwartungsangst im Hinblick auf weitere Angstanfälle zurückzuführen ist. Diese antizipatorische Angst führt zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Vermeidungsverhalten, welches erhebliche Einschränkungen im alltäglichen Leben, soziale Isolation oder auch Verlust des Arbeitsplatzes nach sich ziehen kann.

1.2.2 Differenzialdiagnose

Die Panikstörung muss gegenüber einer Reihe von körperlichen Krankheitsbildern abgegrenzt werden (Bowen 1983; Raj und Sheehan 1987). Auch andere psychiatrische Erkrankungen kommen als Differenzialdiagnose in Frage. Dabei ist zu beachten, dass eine Komorbidität zwischen einer Panikstörung und anderen psychischen Syndromen bestehen kann (Breier et al. 1984; Fyer et al. 1996; Starcevic et al. 1992). In der folgenden Tabelle (Bandelow 2001) sind einige der organischen und psychischen Differenzialdiagnosen zur Panikstörung aufgeführt.

Tabelle 2: Übersicht Differenzialdiagnosen zur Panikstörung (Bandelow 2001, Kap 2.3 S.25)

Differenzialdiagnose	Symptome, die zu einer Verwechslung Anlass geben könnten	Differenzialdiagnostisch verwertbare Untersuchungen
Hypoglykämie	Tachykardie, Tremor, Angst, Schwitzen, Schwindel	Labortests
Hyperthyreose	Angst, Tachykardie, Herz-Klopfen, Schwitzen, Atemnot	Labortests
Hyperkaliämie	Unregelmäßiger Herzschlag, Parästhesien	Labortests
Insulinom	Zittern, Schwitzen, Verwirrtheit, Synkopen	Labortests
Phäochromozytom	Tachykardie, Hypertonie, Tremor, Kopfschmerz, Schwitzen, Hitzewallungen	Vanillinmandelsäure im Urin
Lungenerkrankungen	Atemnot, Erstickungsgefühl, Schmerzen, Druck oder Enge in der Brust	Internistische Untersuchung, Röntgen usw.
Kardiale Arrhythmien	Unregelmäßiger Herzschlag	EKG
Angina Pectoris	Retrosternales Druckgefühl, Schmerzen, Angst, Atemnot, Schwächegefühl	EKG, Nitrogabe
Myokardinfarkt	Retrosternale Schmerzen, Ausstrahlung in den Arm, Vernichtungsgefühl, Unruhe, Angst, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen, Schwächegefühl	EKG, Labor
Migraine	Kopfdruck, Sehstörungen, Parästhesien	Schwere Kopfschmerzen, Lichtscheu,
Multiple Sklerose	Schwindel, Parästhesien	Liquor, NMR, evozierte Potentiale
Generalisierte Angststörung	Angstsymptome	Bei generalisierter Angststörung keine anfallsartige Angst, selten Agoraphobie
Soziale Phobie (soziale Angststörung)	Panikattacken, Furcht vor Menschenansammlungen	Bei sozialer Phobie Panikattacken an soziale Situationen gebunden, Angst vor negativer Beurteilung
Somatisierungsstörung	Befürchtung körperlicher Krankheiten	Bei somatoformer Störung keine Panikattacken, keine Agoraphobie
Affektive Störungen (z.B. Depression)	Angstsymptome, Unruhe, Konzentrationsstörungen	Bei reiner Panikstörung selten Interesselosigkeit, Schlafstörung, Antriebsmangel, Appetitlosigkeit, Suizidgedanken
Hypochondrische Störung	Befürchtung einer körperlichen Krankheit	Bei hypochondrischer Störung keine Panikattacken, keine Agoraphobie
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung („Borderline – Persönlichkeitsstörung)	Panikattacken, Agoraphobie, Substanzmissbrauch	Bei Borderline– Persönlichkeitsstörung Impulskontrollstörung, Autoaggression u.a.
Psychosen (z.B. Schizophrenie)	Angstattacken, Angst in Menschenansammlungen	Bei Psychose paranoide Befürchtungen, akustische Halluzinationen, Negativsymptomatik u.a.
Organisch bedingte psychische Störungen (z.B. Alzheimer-Demenz)	Angstattacken	Bei organisch bedingten psychischen Störungen, kognitiven Störungen

1.2.3 Epidemiologie und Komorbidität

Die Panikstörung gehört zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Nach den Ergebnissen epidemiologischer Studien in den USA und Deutschland leiden 6,9 – 8,9 % der Menschen einmal in ihrem Leben unter einer Panikstörung (Kessler et al. 1994, Regier et al. 1988, Wittchen et al. 1992). Die Panikstörung scheint sich allerdings nicht gleichmäßig über alle sozialen Schichten zu verteilen. Nach Studien von Eaton et al. (1994) haben Menschen mit einem hohen Bildungsgrad ein signifikant niedrigeres Risiko eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zu entwickeln, als Menschen mit geringer Bildung. Weitere risikosenkende Faktoren sind Berufstätigkeit, Partnerschaft und das Leben in einer Gemeinschaft. Das Geschlecht scheint ebenfalls von Bedeutung zu sein, da Frauen nahezu doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Eaton et al. 1994). Das Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn variiert sehr stark, liegt aber meistens zwischen 20 und 30 Jahren (Margraf und Schneider 1990). In anderen Studien betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter 29 (Breier et al. 1986) und 26,3 Jahre (Crowe et al. 1983). Die mittlere Zeitdauer zwischen dem Auftreten von Paniksymptomen und ihrer Diagnose beträgt in der Regel 5-10 Jahre, so dass bei vielen Patienten bereits eine erhebliche Chronifizierung eingetreten ist.

Etwa die Hälfte der Patienten mit einer Panikstörung leidet gleichzeitig unter einer Depression (Wittchen und Essau 1993). Weitere Zweitdiagnosen sind außerdem eine generalisierte Angststörung (Brown und Barlow 1992), eine Zwangserkrankung (Rasmussen und Eisen 1994), Essstörungen (Brewerton et al. 1995, Schwalberg et al. 1992). Häufig ist auch ein Alkoholmissbrauch oder eine Abhängigkeit (Brady and Lydiard 1993; Cowley 1992) bei Patienten mit Panikstörung zu finden. Die Patienten scheinen dazu zu neigen, sich mit Alkohol selbst zu behandeln, indem sie die anxiolytische Wirkung des Äthanol nutzen. Es existiert auch die Auffassung, dass ein Zusammentreffen beider Erkrankungen häufig in prädisponierenden, vulnerablen Primärpersönlichkeiten zu finden ist (Breier et al. 1986).

1.3 Pathogenese der Panikstörung

Die Pathogenese der Panikstörung ist komplex und multifaktoriell bedingt. Ausgangspunkt bildet eine ererbte oder erworbene Prädisposition für Angst. Diese Prädisposition kann genetisch bedingt sein (Goldstein RB et al. 1997; Hamilton et al. 2000; Horwath et al. 1997; Skre et al. 1993; Weissman et al. 2000), aber auch durch frühkindliche Trennungserlebnisse, Traumatisierungen oder bestimmte elterliche Interaktionsmuster ausgelöst oder gefördert werden (Bandelow et al. 2002a; Bandelow et al. 2002 b; Roy-Byrne et al. 1986a).

Es gibt verschiedene neurobiologische Modelle, sowie verschiedene psychodynamische Konzepte zur Ätiologie der Panikstörung und Agoraphobie.

1.3.1 Psychodynamische Konzepte

Einige Grundannahmen zur Entstehung der neurotischen Angst wurden schon 1926 von Freud in seinem Aufsatz „Hemmung, Symptom und Angst“ entwickelt. Da bei der neurotischen Angst ein deutliches Missverhältnis zwischen wahrnehmbarer äußerer Bedrohung und der dabei empfundenen Angst besteht, nahm Freud an, dass die bewusst wahrgenommene äußere Bedrohung in Wahrheit symbolisch für eine innerpsychische Bedrohung steht. Diese unbewusste innere Bedrohung wird vor allem durch triebhafte Strebungen verursacht, die im Konflikt mit Gewissensnormen stehen.

Er ging davon aus, dass innere Bedrohungen häufig aus phasentypischen Konflikten und daraus entspringenden Ängsten im Verlauf der Kindheit resultieren.

In diesem Zusammenhang gewinnen Konzepte der empirischen Säuglingsforschung in der heutigen Psychotherapieforschung zunehmend an Bedeutung (Dornes 1993, Dornes 1997).

1.3.1.1 Modell des unsicheren Bindungsverhaltens

Bowlby (1976) nahm aufgrund von empirischen Beobachtungen an, dass der menschliche Säugling die Neigung hat, die Nähe einer vertrauten Person zu suchen.

Dieses „Bindungsverhalten“ dürfte maßgeblich den Anstoß dafür geben, dass die Entwicklung affektiver bzw. emotionaler Reaktionen wesentlich über die Erfahrung sozialer Interaktion gesteuert wird (Lewis und Brooks 1978). Hat ein Säugling unsichere Bindungserfahrungen mit der Mutter gemacht, kann dies zu einer erhöhten Ängstlichkeit des Säuglings im Verlauf seines weiteren Lebens führen. Lässt die Mutter ihr Kind also bei der Explorierung seiner Umwelt allein und bietet ihm bei eventueller Angst keinen Schutz, wird es Alleinsein zunehmend als bedrohlich, vielleicht sogar vital gefährlich erleben (Dornes 1997).

Neben dem Modell des unsicheren Bindungsverhaltens gibt es noch das Konfliktmodell sowie das Defizitmodell.

1.3.1.2 Konfliktmodell

Beim Konfliktmodell geht man davon aus, dass am Anfang einer neurotischen Symptombildung eine auslösende Ursache steht, die für den Patienten in ihrer eigentlichen Tragweite unbewusst ist. Unterdrückt der Patient z.B. einen bedrohlichen Triebimpuls, kann bei ihm dadurch ein unbewusster intrapsychischer Konflikt angestoßen werden. Dieser Konflikt bedingt oft eine starke Angst, welche Abwehrmaßnahmen initiiert wie z.B. die vollständige Verdrängung des Konflikts. Misslingt dies jedoch, weil der abzuwehrende Konflikt zu stark ist, bleiben nur noch neurotische Kompromisslösungen. Die heftige Angst, welche oft daraus entsteht, erfüllt keinerlei adaptive Funktionen mehr, sondern signalisiert nur noch die psychische Dekompensation.

1.3.1.3 Defizitmodell

Das Defizitmodell geht von einer Traumatisierung des Patienten während der Entwicklung aus. Dies kann unter den Bedingungen grober Vernachlässigung emotionaler Basisbedürfnisse, Misshandlung und sexuellen Missbrauchs eintreten. Der Patient hat eine schwerwiegende Ich-strukturelle Schwäche und damit einhergehend eine geringe Konflikttoleranz. Schon bei minimaler Belastung kommt es zum Auftreten starker Angst, die nicht selten in aggressives Verhalten umschlägt (z.B. bei Borderline-Persönlichkeitsstörung).

Eine ausschließlich psychodynamische Erklärung für die Pathogenese der Panikstörung reicht allerdings nicht aus. Neben den psychologischen Aspekten der Panikstörung müssen auch genetische, lerntheoretische, neurobiologische und neurophysiologische Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

1.3.2 Neurobiologische Grundlagen von Panikattacken

Eine Übersicht über neuroanatomische Regionen und neurochemische Botenstoffe, die bei der Entstehung von Panikattacken eine Rolle spielen, geben Bandelow (2001) und Gorman et al. (2000). Einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der an einer Angstreaktion beteiligten Hirnregionen leisteten dabei die Arbeiten von LeDoux (z.B. LeDoux 1990) und Davis (1997). Nach Gorman et al. (2000) sind die wichtigsten Gebiete, die bei der Entstehung einer Angstreaktion bzw. einer Panikattacke beteiligt sind, der Nucleus centralis der Amygdala, der Hippokampus, der Thalamus, der Hypothalamus und das periaquäduktale Grau (PAG). Gorman bezeichnete diese Regionen und ihre Verbindung untereinander als „Angstnetzwerk“ (Gorman et al. 2000). Nach Bandelow (2001) sind auch der Locus coeruleus, die Raphe-Kerne und der Cortex bei der Verarbeitung von Angstreizen beteiligt.

Im Einzelnen gelangen wahrgenommene Gefahrenreize nach Bandelow (2001) und Gorman et al. (2000) über den Thalamus und über primäre und sekundäre sensorische Rindfelder des Cortex zu Amygdala und Hippokampus. Diese beiden Strukturen stellen eine wichtige Schaltstelle dar, welche die eingehenden Informationen verarbeitet und die anschließenden Reaktionen subkortikaler und kortikaler

Regionen steuert. Efferenzen, die von der Amygdala ausgehen, führen zum Nucleus paraventricularis (Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) sowie zum Nucleus lateralis (Aktivierung des sympathischen Nervensystems) des Hypothalamus, zum Locus coeruleus (Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck), zum periaquäduktalen Grau (Freezing, Verteidigungsreaktion) und zum Nucleus parabrachialis in der Pons (Erhöhung der Atemfrequenz). Dem periaquäduktalen Grau kommt dabei eine wesentliche Rolle bei der Entstehung starker, attackenartiger Angst zu. Der präfrontale Cortex ist für die Bewertung der bedrohlichen Reize bedeutsam (Bandelow 2001). Dysfunktionen dieser, für die Entstehung und Verarbeitung von Angst verantwortlichen Strukturen und ihrer Verbindungen, werden in vielen Theorien als Ursache der Panikstörung diskutiert. Da es funktionelle Interaktionen und anatomische Verschaltungen zwischen den einzelnen Systemen gibt, bewirkt eine Veränderung einzelner Systeme auch eine Veränderung der restlichen Strukturen. Einige der für die Entstehung von Angst verantwortlichen Systeme sollen hier genauer beschrieben werden.

1.3.2.1 5-HT-Rezeptor

Eine Theorie von Gorman et al. (2000) macht eine Dysfunktion der Raphekerne bzw. des serotonergen Systems für eine Panikstörung verantwortlich, da die Raphe-Kerne über serotonerge Bahnen zu verschiedenen Gebieten projizieren, die an der Verarbeitung von Angstreizen beteiligt sind. Iversen (1984) geht davon aus, dass eine erhöhte Empfindlichkeit von bestimmten Serotoninrezeptoren, den 5-HT_{2c}-Rezeptoren besteht. Studien, in denen Panikpatienten den direkten Serotonin-Agonisten meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) per os verabreicht bekamen, stützen Iversens Theorie. Die einmalige Gabe von 0,25 mg/kg m-CPP führte bei einem Teil dieser Patienten zu einer vorübergehenden Angstverstärkung, während gesunde Kontrollpersonen unter derselben Dosierung symptomlos blieben (Broocks et al. 2000; Kahn et al. 1988a; Kahn et al. 1988b). Umgekehrt bewirkte der 5-HT_{1a}-Rezeptor-Agonist Ipsapiron bei Patienten mit Panikstörung eine im Vergleich zu Kontrollen abgeschwächte Sekretion von Kortisol und ACTH (Broocks et al. 2000; Lesch et al. 1992). Von den Autoren wird aus diesem Befund geschlossen, dass die Panikstörung nicht nur durch eine erhöhte Empfindlichkeit von 5-HT_{2a}-Rezeptoren entsteht,

sondern auch durch subsensitive präsynaptische 5-HT_{1a}-Rezeptoren charakterisiert ist. Die Aktivierung von 5-HT_{2c}- bzw. 5-HT_{1A}-Rezeptoren führt vielfach zu entgegengesetzten Wirkungen (z.B. Anxiolyse/Angstverstärkung). Eine Störung des Gleichgewichts dieser beiden Subrezeptoren könnte zu einer erhöhten Angstbereitschaft der Panikpatienten beitragen.

1.3.2.2 Noradrenerges System

Ein anderes Transmittersystem, welches mit der Entstehung von Angst und Panik in Verbindung gebracht wird, ist das noradrenerge System. Noradrenerge Neurone liegen zu 50 % im Locus coeruleus, einem Kerngebiet das dorsal der Vierhügelplatte am Boden der Rautengrube liegt. Von dort ziehen efferente Verbindungen u.a. zu Hypothalamus, Hippokampus, Amygdala und weiten Bereichen des Cortex (Nauta und Feirtag 1990). Durch elektrische Stimulation des Locus coeruleus lässt sich bei Affen eine Reaktion auslösen, die mit Panikreaktionen beim Menschen vergleichbar ist. Diese Reaktion kann durch Läsionen des Locus coeruleus, anti-adrenerge und anxiolytische Substanzen aufgehoben werden (Redmond 1977).

Präsynaptische alpha-2-Adrenorezeptoren modulieren die Aktivität des Locus coeruleus. Die Stimulation dieser Autorezeptoren senkt die Entladungsrate der noradrenergen Neurone und vermindert die Freisetzung von Noradrenalin. Eine Applikation von Yohimbin, einem Antagonisten der alpha-2-Adrenorezeptoren bewirkt dagegen eine Zunahme der Aktivität des Locus coeruleus. Eine Gabe von 20mg Yohimbin löste bei Patienten mit Panikstörung signifikant häufiger Angst-attacken aus, als bei gesunden Kontrollpersonen (Albus et al.1992; Charney und Heninger 1986; Charney et al.1987). Der alpha-2-Agonist Clonidin verfügt dagegen über einen anxiolytischen Effekt (Coplan 1992a et al., Nutt 1989). Diese Effekte könnten auf eine Herunterregulierung der Aktivität der alpha-2-Rezeptoren bei Patienten mit Panikstörung hinweisen. Aus den bisherigen Forschungsergebnissen wird jedoch nicht genau deutlich, in welcher Weise das noradrenerge System an der Entstehung von Angst und Panik beteiligt ist. Fest steht jedoch, dass es eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Panikstörung spielt.

1.3.2.3 GABAerges-System

Auch das GABAerge-System scheint bei Patienten mit Panikstörung Veränderungen aufzuweisen. GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter, dessen Wirkung durch Benzodiazepine verstärkt wird. Benzodiazepine sind die am raschesten anxiolytisch wirkenden Medikamente (Bandelow 2001). Dagegen kam es unter der Einnahme von Flumazenil, einer den Chloridkanal des GABA-Rezeptors blockierenden Substanz, zur Entstehung von schwersten Angstgefühlen mit Todesangst (Nutt et al. 1990). Dieselben Symptome zeigen sich bei einem Entzug, bei dem es durch die zuvor stattgefundene drogenverursachte Toleranzentwicklung, zu einer Down-Regulation der GABA-Funktion mit einem Mangel an Neurotransmitterinhibition kam (Cowen und Nutt 1982). Die Annahme, dass Angststörungen mit einer veränderten Empfindlichkeit bzw. Dichte GABAerger Rezeptoren in einzelnen Hirnregionen einhergehen, ist bisher allerdings noch nicht ausreichend belegt.

1.3.2.4 Provokationstests

Neben den schon genannten Neurotransmittern ist auch das Cholecystokinin bei der Entstehung von Panikattacken von Bedeutung. Cholecystokinin wurde ursprünglich im Gastrointestinaltrakt entdeckt, erfüllt aber auch die Kriterien eines Neurotransmitters (Beinfeld und Palkovits 1981). In der Amygdala und dem Hippocampus, den Zentren die entscheidend an der Entstehung von Angst beteiligt sind, lassen sich hohe Konzentrationen von CCK nachweisen (Bandelow 2001). De Montigny (1989) zeigte, dass die Gabe von CCK-4, dem Tetrapeptid des Cholecystokinins, Panikattacken bei gesunden Kontrollpersonen induzieren kann. In Studien mit Panikpatienten kam es bereits nach der Gabe geringer Dosen zum Auftreten von Panikattacken (Bradwejn et al. 1991).

Veränderungen der Konzentrationen von Neurotransmittern oder der Empfindlichkeit ihrer Rezeptoren sind also offensichtlich häufig an der Entstehung von Panikstörungen beteiligt.

Aber auch das Atemzentrum scheint im Zusammenhang mit der Entstehung von Panikattacken zu stehen. So kann eine PCO₂-Erhöhung (Hyperkapnie) Panikattacken

provozieren. Hierzu wurden mehrere Studien durchgeführt, die zeigten, dass bei Panikpatienten durch die Inhalation von Kohlendioxid vermehrt Panikattacken ausgelöst werden (Bellodi et al. 1998; Coplan et al. 1994; Gorman et al. 1984; Gorman et al. 1994; Welkowitz et al. 1999; Woods et al. 1988). Gorman zeigte, dass eine zwanzigminütige Inhalation von 5%igem Kohlendioxid bei den meisten Panikpatienten zu einer Panikattacke führt. In einer anderen Studie wurde 35%iges Kohlendioxid verwendet (Griez et al. 1990). Daraufhin bekamen 70% der Panikpatienten und 10% der freiwilligen, gesunden Versuchspersonen Panikattacken. Es ist allerdings noch unklar, auf welche Weise die CO_2 -Inhalation Panikattacken auslösen kann.

Donald F. Klein formulierte zur Erklärung die sogenannte „False suffocation alarm“-Hypothese, welche von einer Überempfindlichkeit der CO_2 - Sensoren ausgeht. Der physiologische Erstickungsmelder versorgt nach dieser Theorie das Erstickungsalarmsystem mit einem „falschen Alarm“ (Klein 1993). Dies führt beim Patienten zu subjektiver Luftnot und daraufhin zu Hyperventilation, Panik und Fluchttendenz. Es gibt mehrere Belege, die Kleins Theorie stützen. So wurden Fälle einer Massenpanik berichtet, bei denen die falsche Annahme eines Sauerstoffmangels zu Panikattacken führte. Personen, welche andere Menschen mit Erstickungsanfällen beobachteten, bekamen selbst Luftnot. Asmundson und Stein stellten außerdem fest, dass Panikpatienten signifikant schlechter die Luft anhalten können als gesunde Menschen (Asmundson und Stein 1994). Generell unterscheiden sich Panikattacken von allgemeinen Angstreaktionen dadurch, dass Luftnot ein häufiges Symptom bei Panikattacken ist. In einer Studie von Aronson und Logue, litten 72% der Patienten während einer Panikattacke unter Luftnot (Aronson und Logue 1988). Soldaten aus dem 2. Weltkrieg hingegen berichteten nur zu 28% über Luftnot während des Kampfes (Cohen und White 1951).

1.3.2.5 Die HPA-Achse

Ein anderes biologisches Modell diskutiert eine Fehlfunktion der Hypothalamohypophysen-adrenomedullären (HPA)- Achse als Ursache oder Phänomen der Panikstörung. Seit Selyes Pionierarbeiten über die pathogene Wirkung von Stress (1936)

und das „Allgemeine Adaptations-Syndrom“ (1946) weiß man um die zentrale Bedeutung der HPA-Achse und des Stresshormons Kortisol im Rahmen des Stress-Reaktions-Prozesses (Hüther 1996). Psychosozialer Stress wird demnach als Trigger für die Aktivierung der HPA-Achse angesehen und damit auch für die vermehrte Sekretion von Kortisol. Folglich ist die Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde bei Stimulation der HPA-Achse auch ein wichtiges physiologisches Korrelat von Angst (Cameron und Nesse 1988). Kortisol ist deshalb auch der meistuntersuchte biologische Parameter innerhalb der psychobiologischen Stressforschung.

Die HPA-Achse ist ein Regelkreis, welcher aus Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde besteht. Kortisol wird durch die Stimulation mit dem Adrenokortikotropen Hormon ACTH aus der Nebennierenrinde freigesetzt. Das ACTH entsteht in der Hypophyse durch die Aufspaltung von Proopiomelanokortin (POMC). Dieser Vorgang wird wiederum durch das Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) stimuliert., welches vor allem im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sezerniert wird und über das portale Gefäßsystem zur Hypophyse gelangt. Die HPA-Achse steht unter einer eigenen Rückkopplungskontrolle. Das aus der Nebennierenrinde sezernierte Kortisol hemmt die weitere ACTH-Synthese der Hypophyse und unterdrückt weitere CRH- Freisetzung aus dem Hypothalamus. Die Sekretion von CRH steht unter Kontrolle verschiedener zentralnervös aktiver Neurotransmitter wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin, und Acetylcholin (Delbende et al. 1992), welche einen stimulierenden Einfluss auf die CRH- Sekretion des Nucleus paraventricularis haben (Emeric-Sauval 1986).

Eine langfristige Aktivierung der HPA-Achse führt zu unterschiedlichen physiologischen und anatomischen Veränderungen im Körper. Wie McEwen and Sapolsky (1995) anhand von Ratten bewiesen haben, kommt es bei langfristiger Stressbelastung mit entsprechender Kortisolerhöhung zu einer Degeneration von Nervenzellfortsätzen oder sogar zu einem irreversiblen Neuronenverlust im Hippokampus. Ein solcher hippokampaler Neuronenverlust ist ansonsten nur in Ratten mit einem hohen Alter zu finden. Als Folge davon kommt es zu einer Verschlechterung von Lern- und Gedächtnisleistungen. Ebenso findet durch langfristige Kortisolerhöhung eine Antagonisierung katecholamin-modulierter

Effekte (Stabilisierung und Bahnung), eine Unterdrückung der Produktion von Sexualsteroiden mit neurotrophen Wirkungen, sowie die Hemmung des Auswachsens von Nervenzellfortsätzen und die Verstärkung zytotoxischer Effekte statt.

Herman und Cullinan (1997) fanden heraus, dass Hippokampus und Amygdala eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung und Regulation der HPA-Achse spielen. Im Hippokampus gibt es eine hohe Dichte von Glukokortikoidrezeptoren, welche sowohl eine hemmende als auch eine aktivierende Wirkung auf den Hypothalamus und somit auf die CRH-Ausschüttung haben (Jacobson und Sapolsky 1991). Nach Herman und Cullinan (1997) scheint es jedoch so zu sein, dass der Hippokampus mit seinen komplexen Verbindungen zum Nucleus paraventricularis des Hypothalamus eine in erster Linie hemmende Wirkung auf die CRH-Sekretion hat. Im Gegensatz zum Hippokampus hat die Amygdala einen stimulierenden Effekt auf die Aktivität der HPA-Achse (Herman und Cullinan 1997), indem sie die CRH-Sekretion aus dem Nucleus paraventricularis steigert. Der zentrale Kern der Amygdala vermittelt charakteristische Angstreaktionen, zum Beispiel den Totstell-Reflex über Verbindungen zum Periaquäduktalen Grau, sowie eine Erhöhung des Blutdrucks über Verbindungen zum lateralen Hypothalamus. Eine Läsion der Amygdala führt bei Tieren zu einer abgeschwächten Angstreaktion in Bezug auf normalerweise angstauslösende Objekte (Davis 1997). Amygdala und Hippokampus sind also in Bezug auf die Auslösung von Angst in einem gewissen Sinne Antagonisten. Ein Stimulus über die Amygdala kann so zu einer unmittelbaren Schreckreaktion führen, während der Hippokampus mit der bewussten Assoziation, dass dieser Stimulus keine Bedrohung darstellt, ein Ende der Angstreaktion vermittelt.

1.3.2.6 Veränderungen der HPA-Achse bei Panikstörungen

Die basale HPA-Achsenaktivität wird durch die Messung von Kortisol und ACTH in Plasma, Speichel und Urin bestimmt. Zusätzlich kann die Reaktion des HPA-Systems durch HPA-Achsen-Suppressionstests mit Glukokortikoiden, sowie Provokationstests mit zentralnervös aktiven Substanzen beobachtet werden. Die bisher gewonnenen Befunde zur HPA-Achsen-Funktion bei Panikstörung erbrachten allerdings recht kontroverse Ergebnisse. So zeigten sich in einigen Studien tagsüber

(Nesse et al. 1984; Roy-Byrne et al. 1986b; Goldstein S et al. 1987) und nachts (Abelson und Curtis 1996) erhöhte basale Plasmakortisolwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In anderen Untersuchungen fand man normale Kortisol-Ruhewerte (Liebowitz 1985; Cameron et al. 1987; Villacres et al. 1987; Stein und Uhde 1988; Gurguis et al. 1991; Brambilla et al. 1992; Brambilla et al. 1995). Diese Untersuchungen bezogen sich jedoch auf die Gesamt-Kortisolfraktion (CBG-gebundenes und freies Kortisol), obwohl über 90% des gesamten Kortisols CBG-gebunden ist (Kirschbaum und Hellhammer 1989) und nur der freie Anteil biologisch aktiv ist (Robbins und Rall 1957). Im Urin und in der Saliva liegt das Kortisol in seiner freien Form vor, so dass Messungen in diesen beiden Flüssigkeiten eventuell aussagekräftiger sind.

Auch die Schwere der Erkrankung scheint von Bedeutung zu sein. Bei schwer erkrankten Panikpatienten, welche einen Wert über 18 auf der Panik und Agoraphobie-skala erreichten, konnten in einem großen Untersuchungskollektiv (n=46) signifikant erhöhte freie und Gesamtkortisol-Basalwerte im Plasma nachgewiesen werden (Bandelow et al. 2000). Auch das freie Kortisol in der Saliva war bei schwer erkrankten Individuen erhöht (Bandelow et al. 2000). Untersuchungen zu freien Kortisolwerten im Urin bei Panikpatienten existieren nur wenige. In diesen vereinzelt Studien wurden erhöhte freie Kortisolwerte im Nachturin vor allem in schwer erkrankten Individuen gefunden (Bandelow et al. 1997; Lopez et al. 1990). In Studien, bei denen die Schwere der Panikstörung nicht berücksichtigt wurde, zeigten sich dagegen keine Erhöhungen der Kortisolwerte im Urin (Stein und Uhde 1988). Nicht nur die Schwere der Panikstörung, sondern auch die Frage ob der Patient um den Zeitpunkt der Messung herum eine Panikattacke hatte, scheint für die Veränderung der Kortisolwerte von Bedeutung zu sein. Untersuchungen der HPA-Achsenfunktion während Tagen mit Panikattacke ergaben in der Saliva eine deutlich erhöhte Kortisolsekretion im Verhältnis zu Vergleichswerten zur gleichen Zeit an Tagen ohne Panikattacke (Bandelow et al. 2000).

Das ACTH, welches ebenfalls ein Indikator für eine Veränderung der HPA-Achsenfunktion ist, zeigte in einer Studie unter Ruhebedingungen bei Panikpatienten ebenfalls signifikant erhöhte Werte (Brambilla et al. 1992). Nach unphysiologisch hoher CRH-Gabe in einem HPA-Achsen-Stimulationstest, zeigte sich in einigen

Untersuchungen bei Panikpatienten eine erniedrigte ACTH-Sekretion im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Roy-Byrne et al. 1986b; Holsboer et al. 1987; Brambilla et al. 1992). Die Kortisolspiegel bei diesen Studien wiesen normale (Holsboer et al. 1987) oder erniedrigte (Roy-Byrne et al. 1986b; Brambilla et al. 1992) Werte auf. Eine Arbeit zeigte unter der Gabe von CRH allerdings eine normale ACTH-Sekretion (Rapaport et al. 1989). Der Dexamethasonsuppressionstest (DTS) zeigte in mehreren Untersuchungen mit Panikpatienten keine Dysfunktion der HPA-Achse (Curtis et al. 1982; Lieberman et al. 1983). In einer Studie von Heninger 1990 fand man allerdings bei Panikpatienten und bei Patienten mit Depressionen häufiger eine Dexamethason-Nonsuppression, als bei gesunden Kontrollen. Es gibt Anzeichen dafür, dass Dexamethason-Nonsuppression vor allem bei akut und schwer erkrankten Patienten zu finden ist (Heninger 1990).

1.4 Therapie der Panikstörung

Es gibt eine Vielzahl von Therapieoptionen, die zur Behandlung einer Panikstörung angeboten werden. Zur „evidence-based medicine“, also der Therapiemethoden für die ein kontrollierter Wirkungsnachweis besteht, gehören in erster Linie kognitiv-behaviorale psychotherapeutische Methoden und medikamentöse Therapien mit Antidepressiva und Benzodiazepinen. Die Kombination der Psycho- und Pharmakotherapie hat nach vorliegenden Studien Vorteile gegenüber der Monotherapie (Bandelow 2001).

1.4.1 Psychotherapie

In der Psychotherapie der Panikstörung finden vor allem die Verhaltenstherapie und die psychodynamisch orientierte Therapie Anwendung.

1.4.1.1 Verhaltenstherapie

Lerntheorien gehen davon aus, dass Panikattacken durch kognitive

Fehlinterpretationen von körperlichen Stimuli entstehen. Nach einer Hypothese von Clark (1986) interpretiert der Patient z.B. einen verstärkt spürbaren Herzschlag als Anzeichen eines drohenden Herzinfarkts. In der Folge entwickelt er Erwartungsangst, die wiederum eine erhöhte Herzfrequenz bewirkt. In der Therapie ist es wichtig, dem Patienten eine Erklärung zur Entstehung der Panikattacken aus medizinisch-psychiatrischer Sicht zu geben, da er sich dadurch mit seiner Erkrankung ernstgenommen fühlt. Er bekommt so die Möglichkeit, eine psychische Ursache seiner Symptome zu akzeptieren. Wenn der Patient realisiert hat, dass seine körperlichen Symptome nicht zu schwerer Erkrankung oder zum Tod führen, wird dies zumindest seine Erwartungsangst mindern.

Margraf und Schneider (1990) empfehlen 15 Einzeltherapiesitzungen zur Behandlung der Panikstörung. In der Praxis werden Verhaltenstherapien aber oft länger, d.h. über 25-50 Stunden und manchmal auch über Jahre ausgedehnt (Bandelow 2001).

1.4.1.2 Die psychodynamische Therapie

Eine der ersten Psychotherapieformen für Angsterkrankungen war die Psychoanalyse. Dies ist zurückzuführen auf die Tatsache, dass Sigmund Freud die ersten Theorien zur Entstehung von Angstneurosen entwickelte. Die psychodynamische Therapie basiert auf dem Konzept, dass die Symptomatik des Patienten auf psychische Prozesse zurückgeht, die dem Bewusstsein des Patienten verborgen bleiben, und dass die Aufdeckung dieser Prozesse zu einer Remission der Symptome, also zur Heilung führt. Im Allgemeinen wird bei der psychoanalytischen Therapie eine längere Therapiedauer als bei anderen Therapieformen, wie z.B. der Verhaltenstherapie angenommen. Es existieren nur wenige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der psychodynamischen Therapie bei Angststörungen. Eine kürzlich erschienene randomisierte, kontrollierte Studie zeigte eine bessere Wirkung der psychodynamischen Therapie im Vergleich zu einer Entspannungstherapie bei Patienten mit Panikstörung (Milrod et al. 2007).

1.4.2 Medikamentöse Therapie

Zahlreiche Medikamente wurden in der Behandlung der Panikstörung mit unterschiedlichen Ergebnissen erprobt. Für die Langzeitbehandlung werden vor allem selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und trizyklische Antidepressiva eingesetzt. Benzodiazepine sind eher für die Akutbehandlung geeignet, da sie in der Langzeitbehandlung Abhängigkeit auslösen können. Der MAO-Hemmer Phenelzin (in Deutschland nicht erhältlich) ist ebenfalls wirksam, wird aber wegen problematischer Wechsel- und Nebenwirkungen nicht häufig eingesetzt. Bei Betablockern, die in der Praxis manchmal eingesetzt werden, ist eine Wirkung auf die Panikstörung und Agoraphobie nicht nachweisbar. Ältere Studien zum Einsatz von Neuroleptika bei Angsterkrankungen sind methodologisch unzureichend.

1.4.2.1 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Donald F. Klein, der den Begriff der Panikstörung einführte, behandelte bereits 1959 Panikattacken mit dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin (Klein 1987). Da die meisten verfügbaren Antidepressiva eine Serotonin- oder Noradrenalinwiederaufnahmehemmung bewirken, wird vermutet, dass diese Eigenschaft für eine antidepressive Wirkung, sowie eine Antipanikwirkung notwendig ist (Bandelow 2001). Man stellte allerdings fest, dass der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Desipramin bei Panikattacken schlechter wirksam ist als Clomipramin, bei dem die Serotoninwirkung vorherrscht (Lydiard et al. 1992; Sasson et al. 1999). Clomipramin wurde als erstes Medikament für die Indikation Panikstörung zugelassen, es war in allen placebokontrollierten Studien Placebo überlegen (Broocks et al. 1998; Hoffart et al. 1993; Johnston et al. 1988). Es könnte also vermutet werden, dass eine serotonerge Komponente eine Bedingung für die Wirkung bei einer Panikstörung ist. Die Tatsache, dass selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) eine vergleichbar gute Wirksamkeit haben, bestätigt diese Annahme (Bakish et al. 1993, Bakker et al. 1999). SSRI haben allerdings weniger Nebenwirkungen und werden deswegen zunehmend eingesetzt. In therapieresistenten Fällen sind die TZA aber immer noch Mittel der Wahl.

1.4.2.2 Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)/ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, wie Paroxetin oder Escitalopram, wirken über eine selektive Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin, wodurch es zu einer Anreicherung von Serotonin im synaptischen Spalt kommt. SSRI eignen sich aufgrund des Fehlens sedativer Effekte besonders zur Anwendung bei Depressionen mit Angstzuständen. Im Gegensatz zu anderen Antidepressiva sind SSRI nicht kardiotoxisch und haben nur selten Kreislaufeffekte. Die Nebenwirkungen bestehen vor allem aus Magen-Darm-Beschwerden, Kopf und Gliederschmerzen, sowie Schlaflosigkeit und Parästhesien (Estler 2000). Ausnahmslos alle verfügbaren SSRI wurden bei der Panikstörung mit positivem Ergebnis untersucht (Bandelow 2001). Im Handel sind zurzeit die Substanzen Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram und Fluvoxamin erhältlich. Auch der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin ist bei der Panikstörung wirksam.

1.4.2.3 Benzodiazepine

Die Benzodiazepine binden an den GABA (γ -Aminobuttersäure)-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex. Die Aktivierung des GABA-Rezeptors bewirkt eine Öffnung des Chloridionenkanals, so dass Cl⁻-Ionen in die Zelle einströmen können, was zu einer Hyperpolarisation der Membran und damit zu einer verminderten Erregbarkeit des Neurons führt (Estler 2000). Die GABA-Wirkung wird durch Benzodiazepine verstärkt, indem die Frequenz der durch GABA ausgelösten Öffnung des Chloridionenkanals erhöht wird. Der Transmitter GABA wirkt inhibitorisch und hat bei Erregungszuständen einen dämpfenden Effekt. Im Gegensatz zu den Antidepressiva setzt die angstauslöschende Wirkung der Benzodiazepine sofort nach der Einnahme ein. Sie können daher auch zur Akutbehandlung bei einer Panikattacke eingesetzt werden. Nach dem Absetzen kann es allerdings zu „Rebound-Anxiety“-Phänomenen kommen, was bedeutet, dass der Patient stärkere Angstsymptome als vor der Behandlung hat. Außerdem kann sich schnell eine Toleranz und Suchtentwicklung einstellen, so dass Benzodiazepine heute nur noch zur Überbrückung bis

zum Eintritt der Wirkung der Antidepressiva oder als Kombinationsbehandlung bei schweren Fällen oder therapieresistenten Fällen eingesetzt werden. Das am häufigsten untersuchte Benzodiazepin bei Panik ist Alprazolam. Es bewirkt eine Unterdrückung der Panikattacken sowie eine Minderung der Erwartungsangst und des phobischen Vermeidungsverhaltens. Es liegen zahlreiche Studien für dieses Medikament vor, welche die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo belegen (Andersch et al. 1991; Ballenger et al. 1988; Dunner et al. 1986).

1.4.2.4 Neuroleptika

Neuroleptika werden in Europa recht häufig zur Behandlung von Angsterkrankungen eingesetzt. Nach einer Untersuchung von Goisman et al. (1994) wurden in den USA nur 2% der Panikpatienten mit Neuroleptika behandelt, während in Deutschland früher etwa 29% damit therapiert wurden (Bandelow et al. 1995). Ein Wirkungsnachweis bei nicht-psychotischen Angstsyndromen und psychovegetativen Beschwerden konnte in mehreren kontrollierten Studien erbracht werden. Hier wird vor allem Fluspirilen verwendet (Bergdolt und Karras 1983; Laakmann et al. 1988). Es ist allerdings fraglich, ob diese mit vagen Stichprobenbeschreibungen gewonnenen Ergebnisse auf Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie übertragen werden können. Neuere Studien zeigten die Wirkung des atypischen Neuroleptikums Quetiapin bei der generalisierten Angsterkrankung, so dass die atypischen Antipsychotika möglicherweise in Zukunft eine Therapieoption bei Angsterkrankungen darstellen können.

1.4.2.5 Betablocker

Betablocker werden bei Panikstörung nicht selten eingesetzt, da sie periphere Symptome wie Tachykardie, Schwitzen und Zittern unterdrücken. Allerdings ist es fraglich, ob das Unterdrücken peripherer Symptome bei einer Panikstörung zu einer Besserung des Krankheitsbildes führt. Die Patienten haben meist kaum eine erhöhte Herzfrequenz, es ist lediglich die subjektive Wahrnehmung von diesem Symptom verzerrt (Margraf et al. 1987). In einer Doppelblindstudie zeigte Propranolol eine

Wirkung auf Placeboniveau und damit eine signifikant schwächere Wirkung als ein Benzodiazepin (Munjack et al. 1989).

1.4.2.6 Neue pharmakologische Therapien

Die Wirkungsverzögerung der trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer sowie die Nebenwirkungen und die Toleranzentwicklung der Benzodiazepine sind gute Gründe für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung der Panikstörung und Agoraphobie. Die Kriterien für ein ideales Anti-Panik-Medikament sind also eine hohe Wirksamkeit, ein sofortiger Beginn der Wirkung, keine Nebenwirkungen und keine Toleranzentwicklung.

In diesem Zusammenhang ist verstärkt nach Medikamenten mit einer spezifischen Wirkung für 5HT₂ und 5HT_{1a}-Rezeptoren gesucht worden. 5HT_{1a}-Rezeptoren sind bei Panikpatienten höchstwahrscheinlich herunterreguliert (Sargent et al. 2000). Spezifische 5HT_{1a}-Agonisten wie Buspiron (Azapirone) sollen die 5HT-Aktivität erhöhen und dadurch anxiolytische Effekte erzielen. Buspiron ist ein partieller 5HT_{1a}-Agonist, welcher bisher bei generalisierter Angststörung verwendet wurde. Bei Panikstörung war Buspiron allerdings nicht wirksam. Das Buspiron-Analogon MM199 und der partielle 5HT_{1a}-Agonist Gepiron zeigten wiederum anxiolytische Wirkung bei Panikattacken (Pecknold et al. 1993; Deren-Wesolek 1998). Die Entwicklung des Azapirons Ipsapiron ist gestoppt worden. Das Azapiron Tandospiron ist in Japan für „Angstneurosen“ zugelassen; die Studienlage ist allerdings nicht ausreichend.

Die 5HT_{2c}-Rezeptoren scheinen bei Panikstörung eine Überempfindlichkeit zu besitzen. Deshalb werden in einigen fortgeschrittenen Studien Medikamente mit einer antagonistischen Wirkung auf den 5HT_{2c}-Rezeptor untersucht. Agomelatin ist ein solches Medikament, das allerdings auch auf den Melatoninhaushalt wirkt. Es wird derzeit auf seine Wirkung bei Angsterkrankungen untersucht.

Auch der GABA-Rezeptor ist bei der Entwicklung von anxiolytischen Medikamenten von Bedeutung. So fand man heraus, dass die α ₂- und α ₃- Untereinheiten des GABA-A- Rezeptors für die anxiolytische Wirkung von GABA verantwortlich

sind. Medikamente wie Pagoclon, welche speziell an diese Untereinheiten binden haben sich als effektiv in der Behandlung der Panikstörung gezeigt, ohne dabei unerwünschte Nebenwirkungen hervorzurufen (Sandford 2001). Damit sind sie den Benzodiazepinen überlegen, welche neben ihrer geringeren Spezifität auch noch ein hohes Risiko für Abhängigkeit und Toleranzentwicklung haben.

Unter den Neurotransmittern, welche in Verbindung mit Panikstörungen gebracht werden, hat man Cholecystokinin am häufigsten erforscht. De Montigny (1989) konnte zeigen, dass die Gabe von CCK-4, einem von Cholezystokinin abgeleiteten Tetrapeptid, Panikattacken bei gesunden Kontrollpersonen induzieren kann. Bei Panikpatienten ist dies sogar schon in geringeren Dosen möglich. Panikattacken, die durch CCK-4 hervorgerufen werden, verändern die CRH-Neuronenaktivität im Hypothalamus (Herman 1996) und beeinflussen die HPA-Achse in besonderem Maße (van Megen et al. 1997). Allerdings konnten CCK-Antagonisten nur die durch CCK induzierten Panikattacken vermindern. Bei normalen Panikpatienten hatten sie nicht die gewünschte Wirkung (van Megen et al. 1997).

Auch Neurokinin-Rezeptorantagonisten werden derzeit untersucht. Eine erste Studie zeigte allerdings keine Wirkung bei Panikstörung.

Eine zentrale Rolle bei der Entwicklung zukünftiger Medikamente spielt auch die HPA-Achse. Die Aktivität der HPA- Achse und das dadurch entstehende Kortisol beeinflussen die Entstehung von Angst in besonderem Maße. In diesem Zusammenhang sind CRH-1-Rezeptorantagonisten wie DMP696 und Glucocorticoid-Rezeptor-Antagonisten wie Mifepriston (RU486) getestet worden. Während Mifepriston (RU 486) vor allem bei Depressionen wirksam ist (Murphy et al. 1993), scheinen CRH-1-Rezeptorantagonisten wie DMP 696 (Li et al. 2003), CP-154,526 (Seymour et al. 2003) oder R121919 der Entstehung von Panik bei HPA-Hyperaktivität entgegenzuwirken. Bei Ratten mit leichten und starken Angstzuständen konnte R121919 der HPA- Hyperaktivität entgegenwirken und auch mit Angst verbundenes Verhalten reduzieren (Keck und Holsboer 2001). Außerdem konnte an schwer depressiven Patienten nachgewiesen werden, dass R121919 sowohl die depressiven Symptome als auch die Angst mindert (Keck und Holsboer 2001). Seitdem wird überlegt, Antidepressiva mit CRH-1 -Antagonisten zu kombinieren um den

Wirkungseintritt zu verkürzen. Studien dieser Medikamente über die Wirkung bei Panikpatienten sind allerdings noch nicht vorhanden.

1.4.3 Alternative Behandlungen bei Panikstörungen

Neben der medikamentösen Therapie können auch alternative Behandlungsmethoden in Betracht kommen. Die in dieser Arbeit untersuchten Beispiele werden im Folgenden vorgestellt.

1.4.3.1 Sport

Eine schon häufiger untersuchte alternative Behandlung bei Panikstörung ist das therapeutische Ausdauertraining, bei dem die Patienten ca. 3-mal pro Woche etwa 30 min. joggen. Brooks verglich diese Behandlungsmethode in einer Studie mit der Gabe von Clomipramin und Placebo, wobei die Vergabe der beiden Medikamente doppelblind durchgeführt wurde (Brooks et al. 1998). Dabei stellte sich heraus, dass das Ausdauertraining zwar wirksamer gegen Panikattacken ist als das Placebo, allerdings weniger wirksam als Clomipramin. Die Wirksamkeit des Ausdauertrainings kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Patienten bei der Maßnahme mit internen Stimuli konfrontiert werden, wie Schwitzen, Herzrasen, Zittern, Schwindel, Übelkeit u.a., wodurch sie an die gleichen Symptome, die auch bei Panikattacken auftreten gewöhnt werden. Die Behandlung enthält also Elemente der Verhaltenstherapie (Brooks und Bandelow 1999; Marks 1999). Zusätzlich können kognitive Faktoren eine Rolle spielen. Panikpatienten meiden Sport häufig, da sie vermuten an einer körperlichen Erkrankung zu leiden. Ihre Fitness ist daher meist schlechter als bei untrainierten Kontrollpersonen (Brooks 2000). Das Absolvieren des Ausdauertrainings überzeugt die Patienten davon, dass sie offensichtlich in einem guten körperlichen Zustand sind. Ihre Angst vor eventuellen körperlichen Erkrankungen geht somit zurück. Bestätigt wird dies durch eine Studie von Broman-Fulks et al. (2004), in der es aufgrund von Ausdauertraining zu einer Reduktion der Angst bei Panikpatienten kam und zwar unabhängig davon, ob die Patienten das Ausdauertraining mit hoher oder niedriger Intensität betrieben.

1.4.3.2 Autogenes Training

Das autogene Training ist ein autosuggestiv-meditatives Verfahren, das es ermöglicht, eine bewusste Kontrolle über Körperfunktionen zu erlernen, die der willentlichen Beeinflussung im Allgemeinen nicht zugänglich sind. Durch regelmäßiges Training soll ein immer schnelleres Eintreten in einen Zustand innerer Ruhe und Ausgeglichenheit ermöglicht werden.

Dieser Zustand soll weit über die Trainingsdauer hinaus anhalten und zu einer Steigerung und Stabilisierung des körperlichen sowie psychischen Befindens führen.

Es existieren nur wenige Studien zur Behandlung der Panikstörung mit autogenem Training. Eine Studie von Stetter et al. (1994), bei der 27 Angstpatienten in 6 Sitzungen mit Hypnose und Autogenem Training behandelt wurden, zeigte nach Behandlungsende eine deutliche Abnahme von Angst und psychosomatischen Beschwerden.

1.5 Fragestellung

In den vorhergehenden Ausführungen über die HPA-Achse ist bereits deutlich geworden, dass Stress einen Einfluss auf dieses System und somit auch auf die Kortisolausschüttung hat, auch wenn es in der Forschung über die Veränderungen des HPA-Systems bei Panikpatienten sehr unterschiedliche Ergebnisse gibt. Vor allem bei Patienten mit Werten über 18 Punkten auf der Panik und Agoraphobieskala (Bandelow et al. 1997) sind erhöhte freie Kortisolwerte, sowie erhöhte Gesamtkortisolwerte in Plasma und Urin vorhanden. Nicht nur die Schwere der Panikstörung insgesamt, sondern auch die Tatsache ob ein Patient zum Zeitpunkt der Messung eine Panikattacke hatte, scheint die Kortisolwerte im Speichel zu erhöhen (Bandelow et al. 2000). Starke Angst scheint also eine direkte und schnelle Wirkung auf die Funktion der HPA-Achse zu haben. Es liegt also die Vermutung nahe, dass eine Therapie, welche zur Reduzierung der Panikattacken und der antizipatorischen Angst führt, im gleichen Maße eine Reduzierung der Kortisolwerte im Speichel und wahrscheinlich auch im Plasma und Urin bewirkt.

Um diese Vermutung zu bestätigen, sollen die Kortisolwerte im Urin von 29 Patienten vor und nach ihrer Therapie gemessen werden. Diese 29 Patienten stammen aus einer Studie von Wedekind et al. (in Vorbereitung), in der 75 ambulante Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie nach ICD-10 (WHO, 1994)/DSM-IV (APA, 1994) zufällig einer von vier Behandlungsgruppen (Paroxetin/Sport, Placebo/Sport, Paroxetin/Autogenes Training, Placebo/Autogenes Training) zugeteilt wurden. Die Veränderungen der klinischen Symptomatik bei den Patienten wurden anhand von Fremdbeurteilungsskalen (u.a. CGI, PAS) sowie Selbstbeurteilungsskalen (u.a. PPAS, BDI) bestimmt. An demselben Patientenkollektiv sind die Kortisolwertmessungen der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchung durchgeführt worden. In der Untersuchung von Wedekind et al. haben von den ursprünglich 75 Patienten 60 bis zum Ende an den Behandlungen teilgenommen, während nur 29 von ihnen für die aktuelle Studie verwertbare Urinproben abgaben. Die Ergebnisse zeigten für alle Behandlungsgruppen, unabhängig davon, welche Behandlungsverfahren kombiniert und welche Beurteilungsskala verwendet wurde, eine Besserung der ängstlichen bzw. depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer Panikstörung. Alle Behandlungsgruppen mit Paroxetin-Medikation (unabhängig ob in Kombination mit Ausdauer- oder Entspannungstraining), zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant stärkere Besserung. Die PAS-Skala zeigte entgegen den Erwartungen aufgrund der Studie von Brooks (2000) keine signifikante Überlegenheit der mit Sport behandelten Patienten gegenüber den mit Autogenem Training behandelten Patienten. Bei der Auswertung mit der CGI-Skala zeigte sich, dass Sport + Placebo numerisch eine stärkere Besserung erzielte als Autogenes Training + Placebo. Dieses Ergebnis verpasste allerdings die statistische Signifikanz, es zeigte sich lediglich ein Trend. In den Selbstbeurteilungsskalen zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen Sport und den entsprechenden Kontrollgruppen, so dass davon ausgegangen werden muss, dass eine spezifische Wirkung des Ausdauertrainings nicht überzeugend nachzuweisen war. Da es allerdings bei Anwendung der Sporttherapie in allen vier Gruppen zu einer signifikanten Vorher-Nachher-Besserung der Symptomatik kam, ist Sport weiterhin in Kombination mit anderen wirksamen Therapiemethoden zu empfehlen. Ziel der folgenden Studie, an der 29 Patienten aus der Studie von Wedekind et al. teilnahmen ist es, die Werte von freiem, also biologisch aktivem Kortisol aus dem Nachturin zu messen, um

eventuelle Kortisolwertveränderungen nach Beendigung der Therapie im Vergleich zum Zeitpunkt der Probenabgabe vor der Therapie zu erfassen. Es ist hierbei von hohem Interesse zu erfahren, ob eventuelle Veränderungen der Kortisolwerte im Nachturin mit der Veränderung der klinischen Symptomatik während der unterschiedlichen Therapien korrelieren. Wäre dies der Fall, so müsste es über alle vier Behandlungen zu einer Verminderung der Kortisolwerte im Nachturin kommen. Ein direkter Einfluss der Therapie auf die HPA-Achse wäre somit wahrscheinlich. Ebenfalls interessant ist es zu erfahren, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den Kortisolwerten im Nachturin und somit der HPA-Achsenfunktion gibt.

2 Material und Methoden

Die in dieser Arbeit zur Anwendung gelangten Materialien und Methoden sollen in diesem Kapitel vorgestellt werden.

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung wurde 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.

2.1.1 Untersuchungsgruppe

Die Untersuchungsgruppe dieser Studie, in welcher die Kortisolwerte im Nachturin vor und nach einer kombinierten Therapie gemessen wurden, bestand aus 29 Patienten. 24 davon waren weiblich und 5 waren männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $32.1 \pm 9,6$ Jahren.

Alle Patienten waren Teilnehmer einer klinischen Studie, in der die Wirksamkeit von vier verschiedenen Kombinationstherapien für Panikpatienten miteinander verglichen wurde. Die ursprüngliche Untersuchungsgruppe dieser Studie umfasste 60 Patienten, wovon allerdings viele aufgrund mangelnder Compliance ihre zweiten Urinproben nicht abgaben und somit der Auswertung nicht zur Verfügung standen.

Alle Patienten hatten eine Panikstörung mit und ohne Agoraphobie nach DSM-IV (APA 1994) und ICD-10 (WHO 1994) und mussten die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllen sowie freiwillig in die Studienteilnahme einwilligen.

Die Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren, das Vorliegen einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie nach DSM-IV und ICD-10, ein CGI (Clinical Global Impression; National Institute of Mental Health 1976) von

mindestens 4 Punkten (= deutlich krank), und über 18 Punkte in der Panik- und Agoraphobieskala (Bandelow 1995).

Zu den Ausschlusskriterien gehörte ein positiver Schwangerschaftstest, Stillzeit einer Patientin, keine adäquate Verhütungsmethode im gebärfähigen Alter, eine psychotische Störung, Suchtmittelmissbrauch oder -abhängigkeit, relevante körperliche Erkrankungen, klinisch relevante abnorme Laborwerte, Dauermedikation mit Schilddrüsenpräparaten oder Alpha- bzw. Beta-Blockern, ein organisches Psychosyndrom, zerebrales Anfallsleiden, Gegenanzeigen gegen Paroxetin (z.B. schwere Herzerkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft), bestandene oder bestehende „Major Depressive Episode“ mit Melancholie (DSM-IV) oder eine bipolare Störung, gleichzeitige Einnahme (anderer) psychoaktiver Substanzen, akute Suizidalität oder Kontraindikationen gegen sportliches Laufen.

Jedem für die Studie geeigneten Patienten wurden die Ziele und der Ablauf der Studie erklärt und anschließend die Möglichkeit zur Einwilligung in die Studie gegeben.

2.1.2 Durchführung der Therapien

Alle Patienten, deren Nachturin auf die Menge des freien Kortisols untersucht wurde, nahmen an einer jeweils 10 Wochen dauernden Therapie teil. Insgesamt standen vier verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, auf welche die Patienten per Zufall zugeteilt wurden.

Eine Therapie bestand aus dem Medikament Paroxetin, kombiniert mit autogenem Training, eine zweite Therapie bestand aus der Gabe von Paroxetin kombiniert mit Ausdauersport.

In einer dritten Therapie wurde ein Placebo verabreicht und mit Ausdauersport kombiniert, die vierte Therapie bestand aus der Kombination von Placebo und autogenem Training.

2.1.3 Durchführung der medikamentösen Therapie

Den Patienten wurde als Medikament entweder 20 mg Paroxetin (ein selektiver Serotonin-Reuptake-Hemmer) oder Placebo in Form von Kapseln doppelblind verabreicht. Während der ersten beiden Behandlungswochen sollte morgens nur eine Kapsel und während der folgenden Wochen morgens und mittags je eine Kapsel des zugeteilten Medikaments eingenommen werden (Gesamtdosis 40mg). Zusätzlich zu dieser Medikation sollten vom Patienten keine weiteren medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapien durchgeführt werden. Ausschließlich im Notfall durfte eine gelegentliche Bedarfsmedikation mit Promethazin (klassischer H1-Rezeptorenblocker), in der Regel 25mg, eingesetzt werden.

2.1.4 Durchführung von Sport und autogenem Training

Da es eine Reihe verschiedener Sportarten gibt, die unterschiedliche Ansprüche an die Probanden stellen und vermutlich auch unterschiedliche Auswirkungen auf den Organismus haben, ist es wichtig, die Übungen während einer Studie möglichst gleichartig zu halten. Nur so kann die Vergleichbarkeit gewahrt bleiben. Für das autogene Training gilt dies analog. Im Folgenden werden daher die zur Anwendung gekommenen Programme kurz erläutert.

2.1.4.1 Lauftraining

Den Patienten wurde aufgetragen, während der 10-wöchigen Therapie mindestens zweimal pro Woche ca. 45 min. in Eigenregie in der Umgebung ihres Wohnsitzes zu laufen und jeweils vor und nach dem Training Dehnungsübungen zu machen. Zusätzlich nahm der Patient einmal pro Woche an einem gemeinsamen Lauftraining unter Anleitung eines Mitgliedes des Behandlungsteams teil. Dieses Training wurde an einem festen Ort über 45 min. durchgeführt, wobei dem Patienten Gehpausen, jedoch keine Ruhepausen erlaubt waren. Wichtig bei dem Training war weniger die Geschwindigkeit, als das Durchhaltevermögen des Patienten.

Jeder Patient bekam vor Therapiebeginn eine schriftliche Anleitung zum Sporttreiben

und ein Aktivitätstagebuch zum selbstständigen Eintragen der wöchentlichen Trainingszeiten. Die körperliche Fitness der Patienten im Verlauf der Studie wurde mittels des Cooper-Test (Gent et al. 1995) bestimmt. Während des 2., 6. und 8. Besuchs der Patienten wurde mittels dieses Tests gemessen, welche Strecke der Patient in 12 Minuten auf einer 400-m-Aschebahn zurücklegt. Anhand des Aktivitätstagebuchs und seines persönlichen Eindrucks schätzte der Untersucher die Compliance der Patienten seit Beginn der Studie ein. Die Einschätzung reichte von 0= keine Compliance, bis zu 3= vollständige Compliance. Eine Compliance von 0 stellte ein Ausschlusskriterium für die Studie dar.

2.1.4.2 Autogenes Training

Das Autogene Training wurde einmal wöchentlich mit einem Studienbetreuer durchgeführt, wobei den Patienten während dieser Termine in offener Gruppe schrittweise die Grundstufe des Autogenen Trainings vermittelt wurde. Die Grundstufe des Trainings besteht aus:

1. Schwereübungen („Arme und Beine sind ganz schwer“),
2. Wärmeübungen („Arme und Beine sind ganz warm“),
3. Atemübungen (Atmung ruhig und regelmäßig),
4. Sonnengeflechtsübung („Sonnengeflecht strömend warm“) und
5. Stirnkühlübung („Stirn kühl“).

Die Oberstufe des Autogenen Trainings wurde während dieser Therapie nicht vermittelt. Den Patienten wurde aufgetragen, einmal täglich ihr erlerntes Entspannungstraining durchzuführen und dies in einem Aktivitätstagebuch zu dokumentieren.

2.2 Messungen des Kortisols im Urin

Die durchgeführten Laboruntersuchungen und die Umstände, unter denen die Urinproben abgegeben wurden, werden auf den folgenden Seiten beschrieben.

2.2.1 Sammeln der Urinproben

Es wurden jeweils 6 Urinproben von 29 Patienten gesammelt, die an vier unterschiedlichen Therapien teilgenommen haben. Drei Urinproben wurden jeweils vor der Therapie und nach deren Abschluss abgegeben. Die Probanden wurden instruiert, über einen Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Nächten von 22⁰⁰ Uhr des Vorabends bis um 8⁰⁰ Uhr morgens ihren Urin zu sammeln. Jeweils um 22⁰⁰ Uhr war die Blase noch einmal zu entleeren. Das Sammeln der Urinproben sollten die Probanden in ihrem gewohnten Umfeld zu Hause durchführen, da ansonsten zusätzliche Stressreize gesetzt werden könnten. Zu Beginn jeder Sammelnacht war jeweils zur Konservierung der Proben ein Aliquot mit 0.5 g EDTA und 0.5 g Natriummetabisulfid in den zur Verfügung gestellten Sammelbehälter zu geben. Nach Beendigung der nächtlichen Sammlung wurde die Gesamtmenge an ausgeschiedenem Urin an dem Behälter abgelesen und notiert. Von jedem Nachturin war unmittelbar ein Aliquot von 20 ml Urin in einen bereitgestellten Polyvinylbehälter abzufüllen, der bei mindestens -4°C einzufrieren war. Die jeweils insgesamt 6 Proben wurden nach Ende des Sammelzeitraums im Labor bei -80°C bis zu ihrer Messung gelagert.

2.2.2 Kortisolbestimmung im Urin

Die Konzentrationen des Kortisols im Urin wurden mittels Radioimmunoassay gemessen.

Da Kortisol im Urin zum Teil in Glycosid und Sulfatbindungen vorliegt, aber nur als freies Kortisol gemessen werden kann, muss es zuvor mit Dichlormethan extrahiert werden.

Dazu wurden die Proben aufgetaut und die Schwebstoffe abzentrifugiert (20000 U/min für 2 min). Danach wurden von jeder Probe 100 µl klarer Urin mit 300 µl Dichlormethan in einem 1,5-ml-Eppendorfgefäß vermischt und 2 min mit der Hand ausgeschüttelt um die Steroidfraktion von dem Rest zu trennen. Nach erneuter Zentrifugation (5000 U/min) wurde die 100µl Dichlormethan-Phase in ein neues Eppendorfgefäß überführt und in einer Vakuumzentrifuge (Hetovac CT 110, Heto, Birkerød, Dänemark) eingetrocknet. Der trockene Rückstand wurde zur Messung der Kortisolmenge in den einzelnen Proben in 800µl RIA-Puffer gelöst.

2.2.3 RIA-Puffer

Hierbei handelte es sich um einen 0,1 M TRIS-HCl-Puffer, pH 8,0: -1 g Gelatine; 1g Natriumazid; 5,84 g NaCl; 6,06 g TRIS; bei 60° C gelöst in 1 l bidestiliertem Wasser. Titration auf pH 8,0 durch Zugabe von 12,5 % iger HCl. Der Puffer konnte ohne Qualitätsdefizite bis zu 4 Wochen bei +4° C gelagert und verwendet werden.

2.2.4 Fluozintillationsmikrosphären

Die FSM wurden als gefriergetrocknetes Lyophilisat gegen Kaninchen Protein A (Scintillation Proximity Assay, Batch 27 A, Amersham, Little Chalfont, Buckinghamshire, England) geliefert. Das Lyophilisat wurde in 50 ml RIA-Puffer unter Rühren gelöst.

Hiervon wurden jeweils 5ml aliquotiert und bei -20° C gelagert. Zur Herstellung der Arbeitslösung wurden jedem Aliquot weitere 3 ml RIA-Puffer zugesetzt.

2.2.5 Antikörper

Maßgeblich für die Validität des Radioimmunoassays ist die Spezifität des verwendeten Antikörpers. Der hochspezifische polyklonale Kortisol-Antikörper (Biogenesis 1000 TT, Biogenesis, Bournemouth, England) wurde als Antiserum mit einem Volumen von 150 µl geliefert. Diese wurden mit 10 ml RIA-Puffer verdünnt und in Aliquots zu je 250 µl bei -20°C gelagert. Zur Herstellung einer Arbeitslösung wurden dem Aliquot 8 ml RIA-Puffer zugesetzt.

2.2.6 (3H)-Hydrokortison

Tritiummarkiertes Hydrokortison wurde in einer radioaktiven Konzentration von 1mCi/ml bezogen (Du Pont, Boston, USA). Der Stammlösung wurden 10 µl entnommen und mit 990 µl absolutem Äthanol verdünnt. 70 µl dieser Lösung wurden aliquotiert und bei -20°C bis zur Analyse gelagert. Zur Herstellung der Arbeitslösung wurde dieser Aliquot mit 8 ml RIA-Puffer verdünnt. Die Radioaktivität dieser Lösung betrug etwa 7000cpm/100µl.

2.2.7 Standards

Zur Erstellung einer Eichkurve wurde vor jedem Kortisolassay eine neue Stammlösung von 1ng Hydrokortison/100µl RIA-Puffer angesetzt. Hierzu wurde Hydrokortison (Sigma, St.Louis, USA) mit Ethanol vermischt. Es wurde jeweils die gleiche Menge Hydrokortison in mg eingesetzt wie die Menge an Ethanol in ml, z.B. 6,2 mg Hydrokortison vermischt mit 6,2 ml Ethanol. 100 µl dieser Mischung wurden jeweils mit 100 ml RIA-Puffer aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden wieder jeweils 100µl mit 9,9 ml RIA-Puffer aufgefüllt. Die hieraus entstehende Lösung enthält 1ng Kortisol/ 100µl und dient als Standard 1. Die Referenzkurve bestand aus 9 Eichpunkten. Diese wurde durch sukzessive 1:1 Verdünnung der Stammlösung erstellt und umfasste einen Messbereich von 0,075-10 ng/100µl.

2.2.8 Protokoll des Steroid-Radioimmunoassay

Jedem Probenröhrchen wurden 100 µl der Kortisoleichreihe bzw. der Probensuspension, 100µl 3H-Kortisol, 100µl Antikörperlösung, 100µl FMS-Lösung in dieser Reihenfolge zugesetzt. Alle Proben wurden in einer Doppelbestimmung gemessen. Zur Überprüfung der Interassayvariabilität wurde bei jedem Assay vor und hinter jeder Probenreihe ein interner Standard mitgeführt. Zur Ermittlung der unspezifischen Bindung wurde die Antikörperlösung durch Puffer ersetzt. Die maximale Bindung (B_0) von markiertem Kortisol an den Antikörper, ohne kompetitierendes Kortisol, wurde durch den Austausch des Kortisolstandards mit RIA-Puffer ermittelt. Die Proben wurden anschließend für 24 Stunden bei +4 °C geschüttelt (150 U/min). Vor Messbeginn wurden die Proben für weitere 24 Stunden im β -Szintillationszähler (Liquid Szintillations Analyser 2500 TR, Packard) bei +20° C äquilibriert. Die Kortisolbestimmung ergibt zunächst eine Konzentration (ng/ml), diese wird mit der Gesamturinmenge der entsprechenden Nacht multipliziert und ergibt so die Gesamtmenge des in der Nacht ausgeschiedenen Kortisols.

2.3 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Statistical Analysis Software (SAS, Heidelberg) durchgeführt. Die Ausscheidungsmengen von Kortisol in den drei Proben Nachturin vor und nach der Behandlung wurden für jeden Probanden gemittelt. Von den individuellen Mittelwerten der hormonellen Ausscheidungsmengen der Teilnehmer wurden anschließend Mittelwert und Standardabweichung für jede Gruppe berechnet.

Um die Wirkung einer Therapie auf ein Merkmal, in diesem Fall den Kortisolwert, zu bestimmen, wurde der Student t-Test verwendet. Dabei wird ein Zwei-Stichproben-t-Test für paarige Stichproben angewandt, der überprüft, ob sich der Mittelwert der pro Nacht ausgeschiedenen Kortisolmengen vor der Therapie signifikant vom Mittelwert nach der Therapie unterscheidet. Eine zweite Art des t-Tests wird verwendet, um ungepaarte Stichproben zu untersuchen. Dabei soll ermittelt werden, ob eine bestimmte Therapie auf Mitglieder unverbundener

Stichproben, z.B. die Gesamtheit der untersuchten Männer und Frauen, verschieden wirkt. Die verwendeten Tests sind bei Werner (1992) beschrieben.

Die Kortisolmittelwerte der vier Behandlungsgruppen wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen. Wenn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kortisolmittelwerten der vier Gruppen gefunden wurden, wurde ein 2-Gruppen - Vergleich durchgeführt, d.h. dass alle Patienten, die Paroxetin erhielten (entweder in Kombination mit Ausdauer oder mit Entspannungstraining), in einer Gruppe zusammengefasst wurden, ebenso wie alle, die Placebo erhielten. Entsprechend wurden auch 2 Gruppen für Entspannungs- und Ausdauertraining zusammengefasst.

Die Korrelation zwischen der klinischen Besserung der individuellen Panikstörung und der Kortisoldifferenz wurde mit dem Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten berechnet.

Für alle statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgesetzt.

3 Ergebnisse

Die während der Analyse des Materials gewonnenen Ergebnisse werden im Folgenden vorgestellt.

3.1 Demographische Charakterisierung der vier Behandlungsgruppen

An der ursprünglichen Studie von Wedekind et al. (in Vorbereitung) nahmen 75 Patienten teil, von denen 15 Drop-outs waren. Als Drop-outs werden Patienten bezeichnet, die nach Beginn der Studie weniger als 8 Wochen an der Studie teilgenommen haben und deshalb nicht in die Auswertung mit eingeschlossen wurden.

Es unterzogen sich also 60 Patienten den vier verschiedenen Behandlungen, wovon allerdings nur 29 für diese Studie auswertbare Urinproben abgaben. In den Behandlungsgruppen Paroxetin/Ausdauertraining, Placebo/Ausdauertraining und Paroxetin/Entspannungstraining gaben jeweils 8 Patienten ihre Urinproben ab. In der Behandlungsgruppe Placebo/Entspannungstraining waren es nur 5 Patienten.

3.1.1 Alter

Das mittlere Alter der Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt bei $32,1 \pm 9,6$ Jahren. Das mittlere Alter der einzelnen Behandlungsgruppen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Die jüngste Patientin war 20, die älteste Patientin war 51 Jahre alt. Im statistischen Vergleich (ANOVA) des Alters der Behandlungsgruppen untereinander zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (ANOVA; $F = 1,170$; $df = 3$; N.S., $p = 0,34$).

Tabelle 3: Übersicht über den Altersdurchschnitt der jeweiligen Gruppen sowie der dazugehörigen Standardabweichung

	Gruppe 1 n = 8 Paroxetin/ Ausdauer	Gruppe 2 n = 8 Placebo/ Ausdauer	Gruppe 3 n = 8 Paroxetin/ Entspannung	Gruppe 4 n = 5 Placebo/ Entspannung	Gesamt Stichprobe n = 29
Alter (in Jahren)	33.6 (SD = 10.9)	30.1 (SD = 8.0)	36.9 (SD = 10.4)	27.9 (SD = 7.6)	32,1 (SD = 9.6)

3.1.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung der Patientengruppen lag deutlich auf der Seite des weiblichen Geschlechts (5 männlich [17%], 24 weiblich [83%]).

Es gibt einen signifikanten Unterschied der Geschlechterverteilung in den 4 Behandlungsgruppen ($\chi^2 = 8,85$; $p = 0,03$). Der Anteil der Männer, die ein Medikament erhielten, ist signifikant größer als der Anteil der Frauen (Fisher's exact Test $p = <0,048$). Tabelle 4 gibt eine zusammenfassende Übersicht zur Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen.

Hinsichtlich der Randomisierung zu Ausdauertraining oder Entspannungstraining ergibt sich kein signifikanter Geschlechterunterschied (Fisher's exact Test N.S., $p = 0,14$).

Tabelle 4: Übersicht über den Anteil von Frauen und Männern an der jeweiligen Behandlungsgruppe

	Gruppe 1 n = 8 Paroxetin/ Ausdauer	Gruppe 2 n = 8 Placebo/ Ausdauer	Gruppe 3 n = 8 Paroxetin/ Entspannung	Gruppe 4 n = 5 Placebo/ Entspannung	n = 29 Gesamte Probandenzahl
Geschlecht	7/1	8/0	4/4	5/0	29

3.2 Veränderungen der Kortisolmittelwerte im Urin durch die unterschiedlichen Therapien

Die Auswirkungen der verschiedenen Therapieansätze auf den Kortisolmittelwert werden in diesem Abschnitt beschrieben.

3.2.1 Kortisolmittelwerte der Kombinationstherapien vor und nach Therapie und die sich daraus ergebenden Differenzen

Zunächst wurden die Kortisolmittelwerte jeder einzelnen Gruppe vor und nach der aktiven Behandlungsperiode miteinander verglichen. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, zeigt keine der vier verschiedenen Behandlungsgruppen eine signifikante Veränderung des Kortisolmittelwertes vor der Behandlung im Vergleich zu nach der Behandlung (Student's t-Test). Die Kortisolmittelwerte der einzelnen Therapien werden in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Vor der Behandlung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Kortisolmittelwerten der einzelnen Behandlungsgruppen (ANOVA, $F = 1,32$; $df = 3$; N.S., $p = 0,29$). Nach der aktiven Behandlungsperiode bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen (ANOVA, $F = 0,53$; $df = 3$; N.S., $p = 0,66$). Die vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte aller vier Behandlungen unterscheidet sich nicht signifikant (ANOVA, $F = 1,65$; $df = 3$; N.S., $p = 0,20$). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte und der klinischen Besserung der Patienten auf der CGI-, sowie auf der PAS-Skala festgestellt werden (CGI-Korrelation $r = 0,03$; N.S., $p = 0,87$; PAS-Korrelation $r = -0,02$; N.S. $p = 0,9$).

Tabelle 5: Kortisolmittelwerte vor und nach den Kombinationsbehandlungen und die sich daraus ergebenden Differenzen

Art der Therapie		μ [mg/Nacht]	SD	N	Mittelwert- differenz [mg/Nacht]	SD- Differenz	T	df	P
Paroxetin + Ausdauer	vorher	1,96	1,90						
	nachher	6,57	9,08	8	-4,61	9,64	-1,35	7	N.S. 0,21
Placebo + Ausdauer	vorher	7,45	10,81						
	nachher	3,04	1,46	8	4,41	11,22	1,11	7	N.S. 0,30
Paroxetin+ Entspannung	vorher	4,20	1,55						
	nachher	4,11	3,95	8	0,08	4,47	0,05	7	N.S. 0,96
Placebo+ Entspannung	vorher	2,60	1,32						
	nachher	5,28	6,14	5	-2,689	5,46	-1,10	4	N.S. 0,33

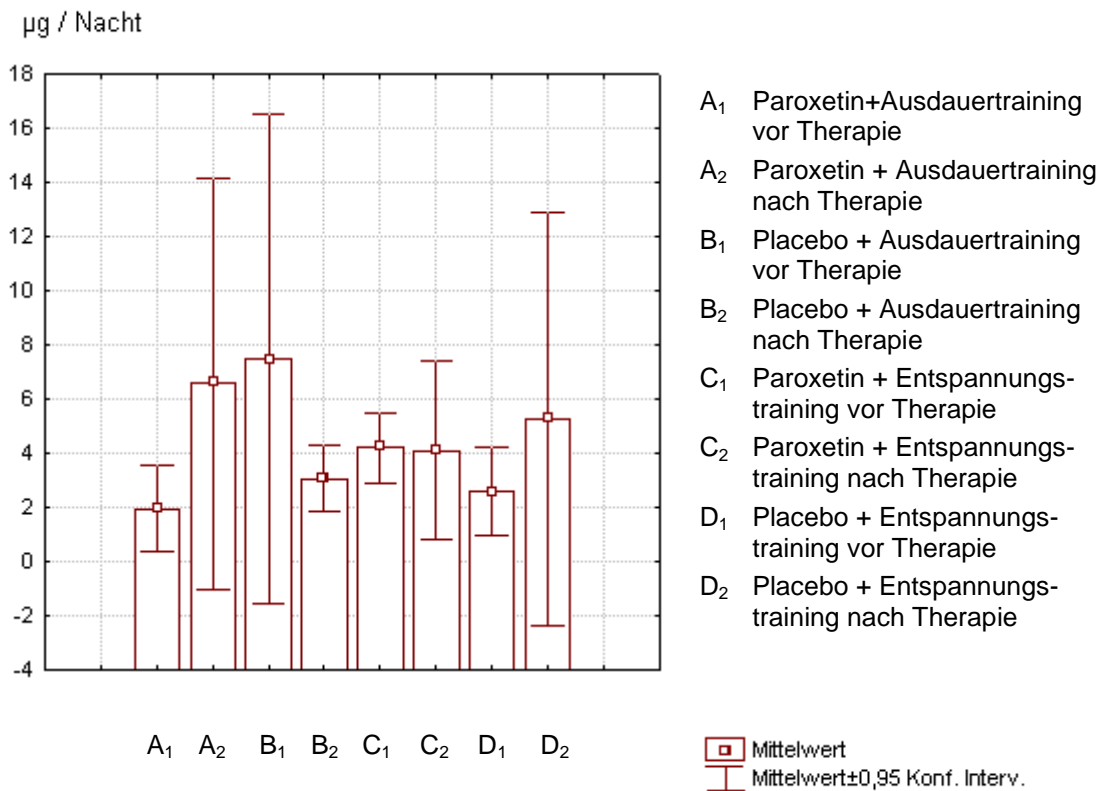


Abbildung 1: Kortisolmittelwerte vor und nach den vier Kombinationsbehandlungen

3.2.2 Kortisolwerte der einzelnen Therapiekomponenten vor und nach Therapie und die sich daraus ergebenden Differenzen

Keine der Kombinationstherapien zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit der Kortisolkonzentration im Nachturin. Die folgenden in Tabelle 6 dargestellten Tests zeigen, ob ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Therapiekomponenten und der Kortisolkonzentration im Nachturin besteht. Keine der einzelnen Therapiekomponenten zeigt eine statistisch signifikante vorher-nachher-Differenz der Kortisolwerte (Student's t-Test). Die Kortisolmittelwerte der einzelnen Behandlungen werden in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 6: Kortisolmittelwerte vor und nach der Behandlung mit den einzelnen Therapiekomponenten und den sich daraus ergebenden Differenzen

Art der Therapie		μ	SD	N	Mittelwert-differenz	SD Differenz	T	df	P
Paroxetin	vorher	3,08	2,04						
	nachher	5,34	6,89	16	-2,27	7,66	-1,18	15	N.S. 0,25
Placebo	vorher	5,58	8,65						
	nachher	3,91	3,89	13	1,68	9,82	0,62	12	N.S. 0,55
Ausdauertraining	vorher	4,70	8,02						
	nachher	4,81	6,55	16	-0,11	11,13	0,04	15	N.S. 0,97
Entspannungs- Training	vorher	3,58	1,62						
	nachher	4,56	4,69	13	-0,98	4,85	-0,73	12	N.S. 0,48

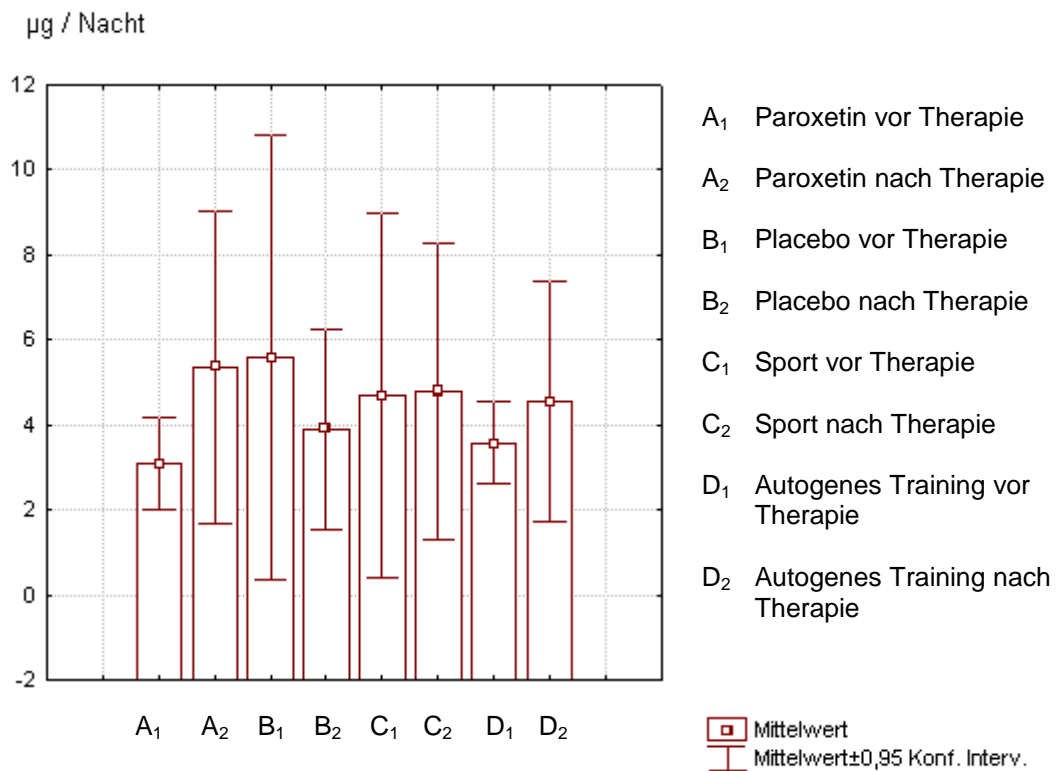


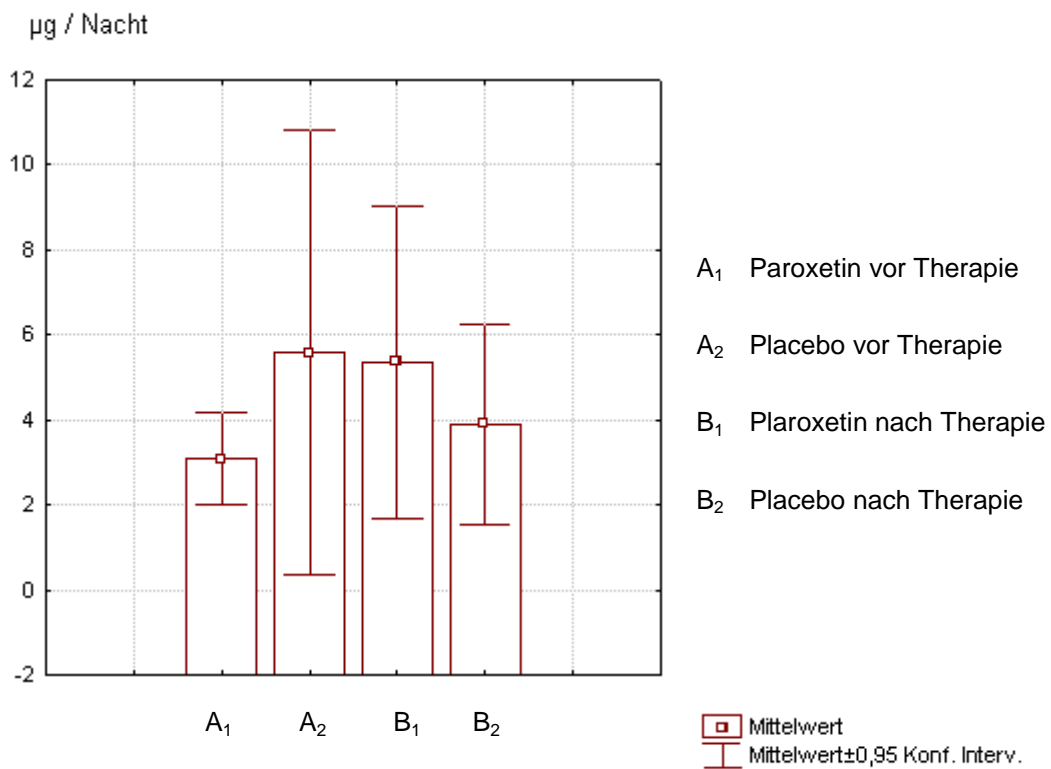
Abbildung 2: Kortisolmittelwerte der einzelnen Therapiekomponenten vor und nach Behandlung

Bei denjenigen Patienten, die Paroxetin erhielten (unabhängig davon, ob sie in der Ausdauertraining oder in der Entspannungstrainings-Gruppe waren), zeigte sich im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, kein signifikanter Unterschied zwischen den Kortisolmittelwerten vor und nach der Therapie. Tabelle 7 zeigt den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen. In Abbildung 3 sind die Kortisolmittelwerte der beiden Gruppen graphisch dargestellt.

Vor der Behandlung ist die Streuung bei den Patienten, die Paroxetin erhielten, numerisch kleiner als die Streuung bei Patienten, die ein Placebo erhielten (Standardabweichung Medikament = 2,04, Placebo = 8,65). Nach der Behandlung ist die Streuung bei den Patienten, die Paroxetin erhielten, numerisch größer als die Streuung bei den Patienten, die ein Placebo erhielten (SD Medikament = 6,89, SD Placebo = 3,89). Dieses Ergebnis verpasst nur knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,052$).

Tabelle 7: Vergleich der Kortisolmittelwerte von Paroxetin und Placebo vor und nach der Behandlung

		Mittelwert	t-Wert	FG	p	N	SD	F-Quotient Varianzen	P Varianzen
Paroxetin vs. Placebo	vor der Therapie	3,08				16	2,04		
		5,58	1,13	27	0,27	13	8,65	18,01	0,000002
Paroxetin vs. Placebo	nach der Therapie	5,34				16	6,89		
		3,91	0,67	27	0,51	13	3,89	3,14	0,052104

**Abbildung 3: Kortisolmittelwerte Paroxetin vs. Placebo vor und nach Behandlung**

Wie aus Abbildung 4 und Tabelle 8 ersichtlich, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der vorher-nachher-Differenz von Paroxetin und Placebo.

Tabelle 8: Vergleich der vorher- nachher- Differenz der Kortisolmittelwerte von Paroxetin und Placebo

		Mittelwert	SD	t-Wert	FG	N	p
Paroxetin vs.	Differenz	-2,27	7,66			16	
				-1,22	27		0,23
Placebo	Differenz	1,68	9,82			13	

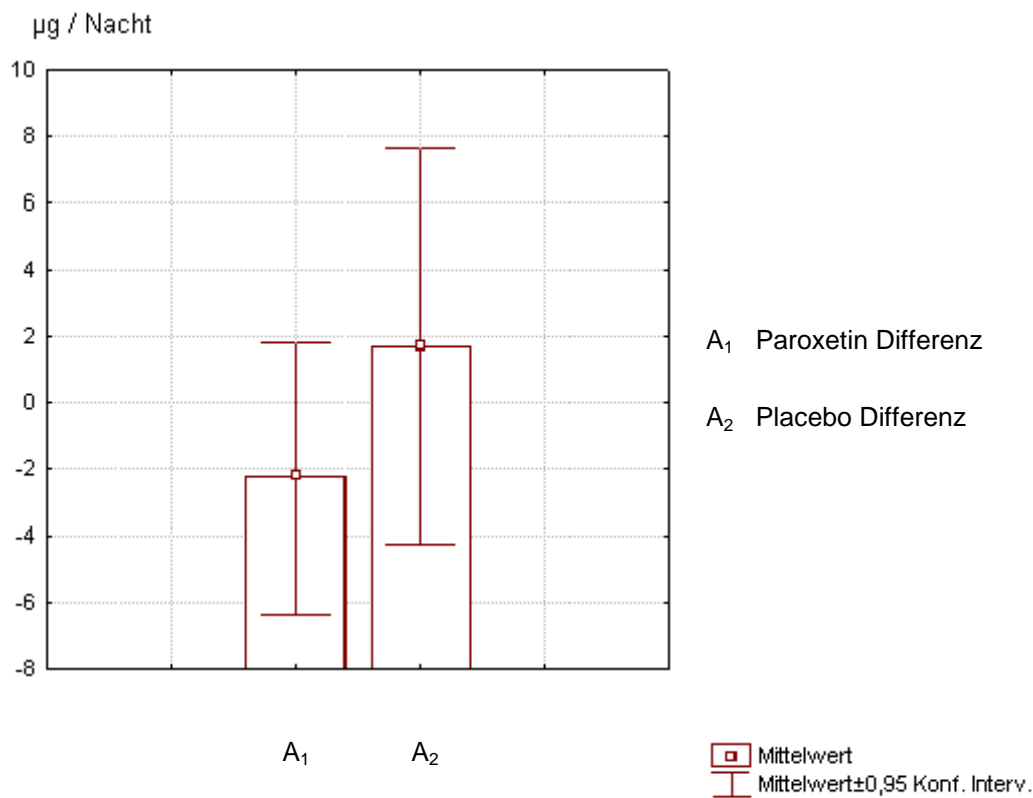


Abbildung 4: Vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte Paroxetin vs. Placebo

Bei denjenigen Patienten, die Ausdauertraining erhielten (unabhängig davon, ob sie zusätzlich Placebo oder ein Medikament verabreicht bekamen), zeigte sich im Vergleich zu Patienten, die Entspannungstraining erhielten, kein signifikanter Unterschied zwischen den Kortisolmittelwerten vor und nach der Behandlungen. Tabelle 9

zeigt den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen. In Abbildung 5 sind die Kortisolmittelwerte der beiden Gruppen graphisch dargestellt.

Vor der Behandlung ist die Streuung bei den Patienten, welche Ausdauertraining erhalten sollen, größer als bei Patienten, welche für das Entspannungstraining vorgesehen sind (SD Ausdauertraining = 8,02; SD Entspannungstraining = 1,62; $p = 0,000002$). Nach der Behandlung ist die Streuung der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (SD Ausdauertraining = 6,55; SD Entspannungstraining = 4,69; N.S., $p = 0,25$).

Tabelle 9: Vergleich der Kortisolmittelwerte von Ausdauertraining und Entspannungstraining vor und nach der Behandlung

		Mittelwert	t-Wert	FG	p	N	SD	F-Quotient Varianzen	P Varianzen
Ausdauer vs. Entspannung	vor der Therapie	4,70				16	8,02		
		3,58	0,49	27	0,62	13	1,62	24,40	0,000002
Ausdauer vs. Entspannung	nach der Therapie	4,81				16	6,55		
		4,56	0,11	27	0,91	13	4,69	1,95	0,250662

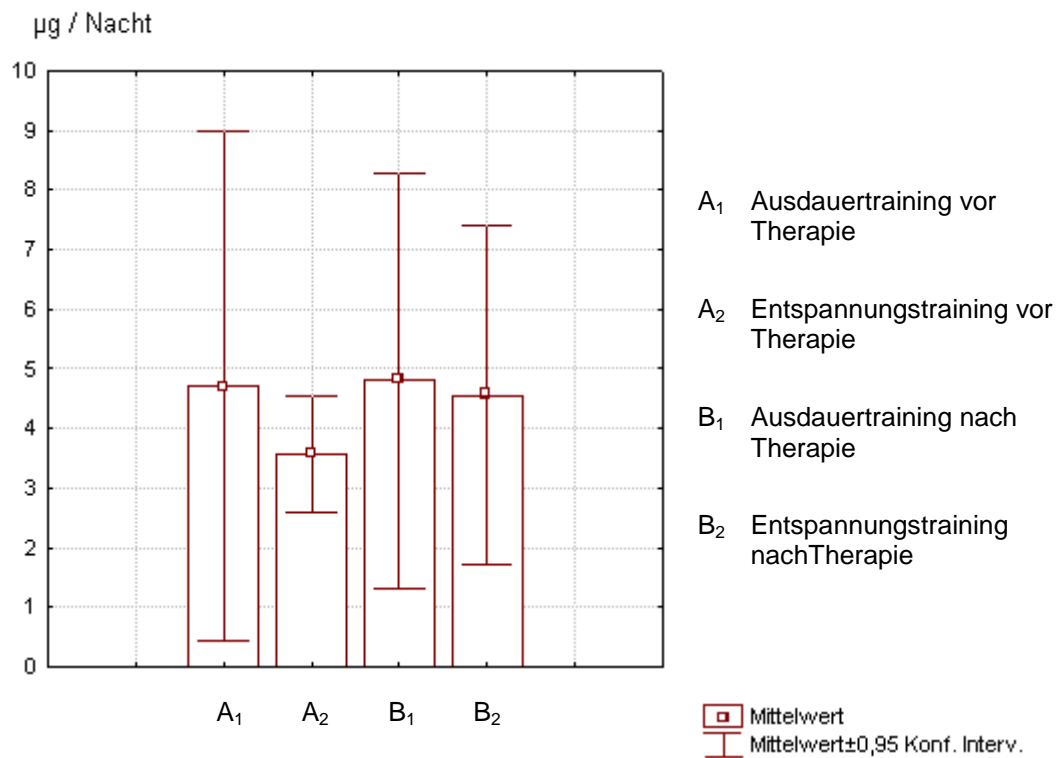


Abbildung 5: Vergleich der Kortisolmittelwerte vor und nach Behandlung Ausdauertraining vs. Entspannungstraining

Wie aus Tabelle 10 und Abbildung 6 ersichtlich, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der vorher-nachher-Differenz von Ausdauertraining und Entspannungstraining (N.S., $p = 0,79$).

Tabelle 10: Vergleich der vorher- nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte von Ausdauertraining mit der von Entspannungstraining

		Mittelwert	SD	t-Wert	FG	N	p
Ausdauer vs.	Differenz	-0,11	11,13			16	
				0,26	27		0,79
Entspannung	Differenz	-0,98	4,85			13	

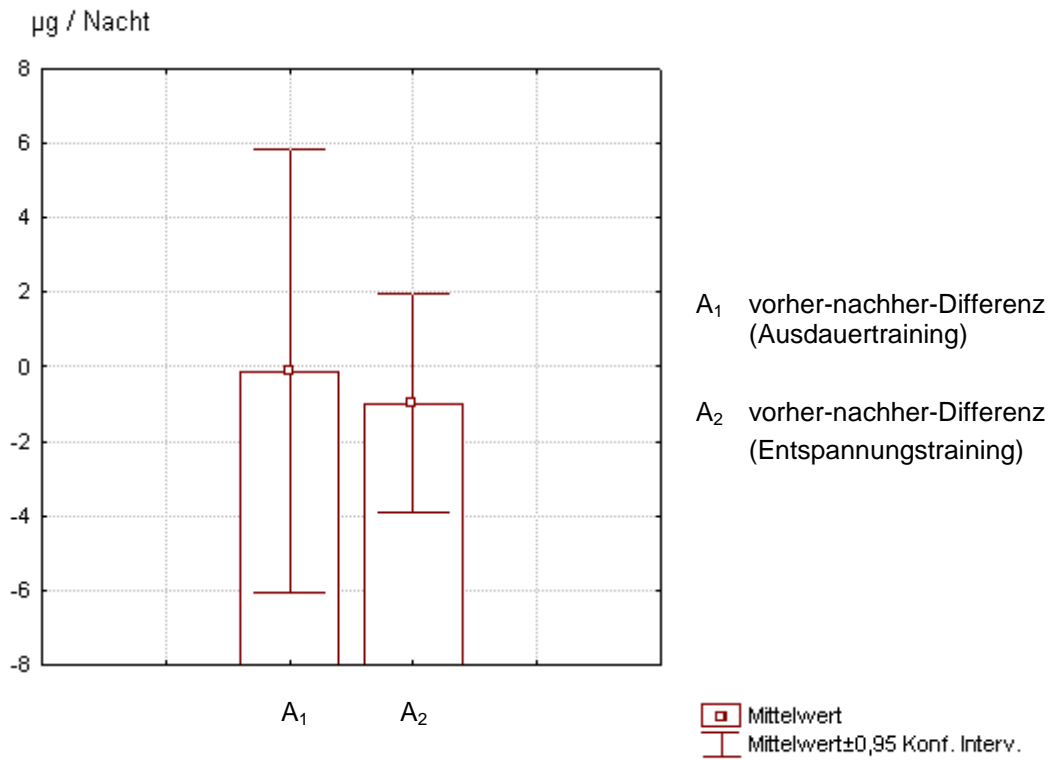


Abbildung 6: Kortisolmittelwerte: Vorher- nachher-Differenz Ausdauertraining vs. Entspannungstraining

3.2.3 Geschlechtsabhängige Kortisolwertveränderungen

Da keine Kombinationstherapie und auch keine Therapiekomponente eine signifikante Veränderung des Kortisolwertes nach der Therapie zeigt, soll geprüft werden, ob sich eine geschlechtsabhängige Veränderung des Kortisolwertes im Studienverlauf nachweisen lässt.

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, ist die vorher-nachher-Differenz des Kortisolwertes der Männer statistisch zwar nicht signifikant, zeigt aber einen Trend dahingehend, dass sich der Kortisolwert nach der Behandlung im Vergleich zu vorher vermindert ($p = 0,08$ (Trend)).

Die vorher-nachher-Differenz der Kortisolwerte der Frauen ist statistisch nicht signifikant (N.S., $p = 0,59$). In Abbildung 7 sind die Kortisolmittelwerte der Männer und Frauen graphisch dargestellt.

Tabelle 11: Kortisolmittelwerte von Frauen und Männern vor und nach der Behandlung und die sich daraus ergebenden Differenzen

		Mittelwert	SD	N	Mittelwertdifferenz	SD Differenz	T	FG	P
Frauen	Vorher	3,97	6,57						
	nachher	5,04	6,19	24	-1,07	9,52	-0,55	23	N.S. 0,59
Männer	Vorher	5,29	1,21						
	nachher	3,05	1,54	5	2,24	2,18	2,29	4	N.S 0,08

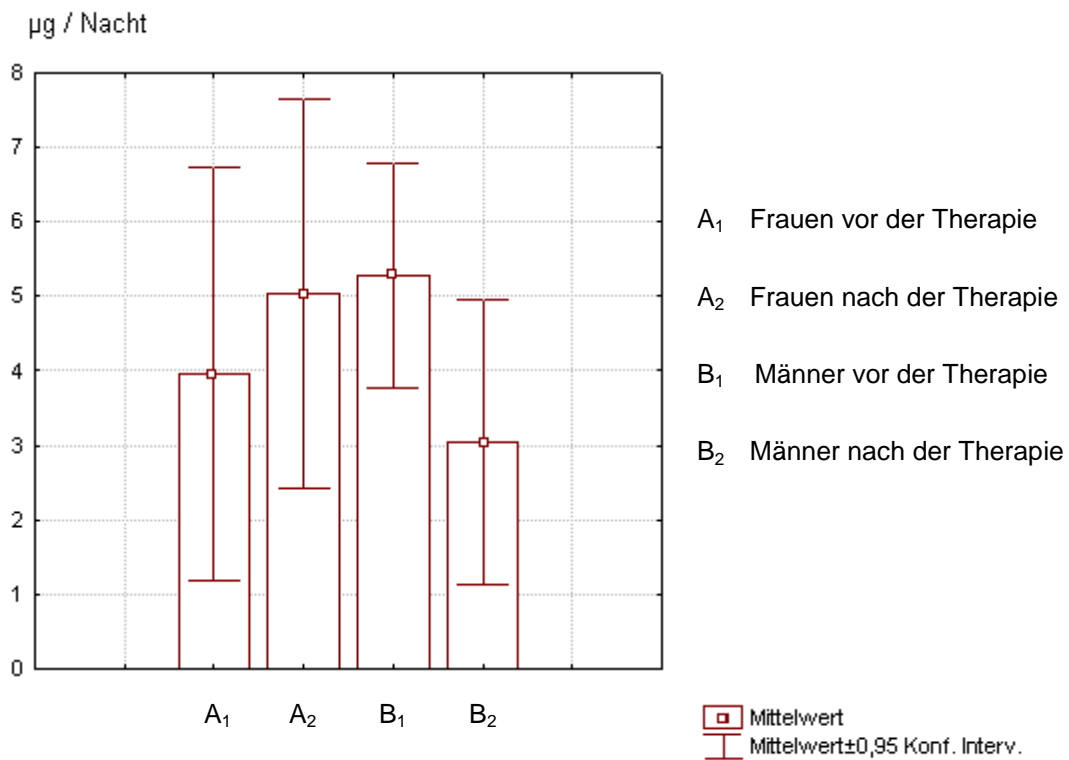
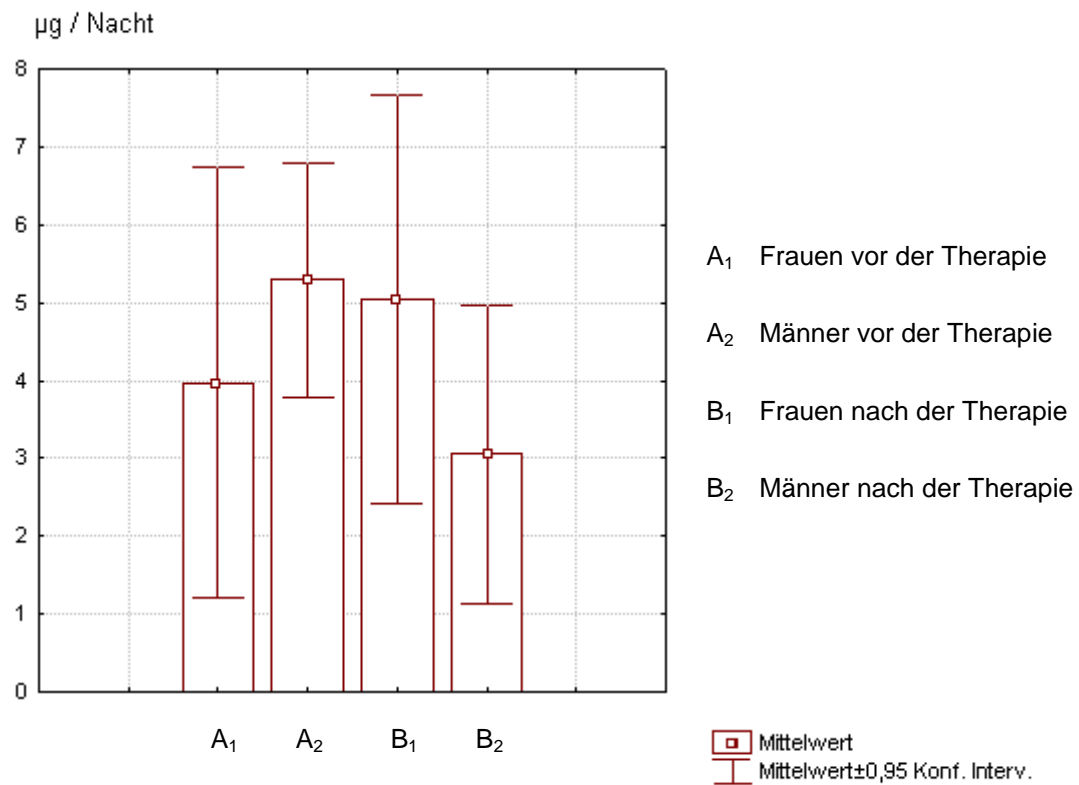


Abbildung 7: Kortisolmittelwerte von Frauen und Männern vor und nach Behandlung

Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kortisolwerten der Frauen und den Kortisolwerten der Männer vor der Therapie (N.S., $p = 0,66$). Auch der Unterschied zwischen den Kortisolwerten der Frauen und denjenigen der Männer nach der Therapie ist nicht signifikant (N.S., $p = 0,49$). Vor der Behandlung ist die Streuung bei den Frauen signifikant größer als bei den Männern (SD Frauen = 6,57; SD Männer = 1,21; $p = 0,005$). Dieser Effekt bleibt nach der Behandlung erhalten (SD Frauen = 6,19; SD Männer = 1,54; $p = 0,015$). Tabelle 12 zeigt den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen. In Abbildung 8 sind die Kortisolmittelwerte der beiden Gruppen graphisch dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Kortisolmittelwerte von Frauen und Männern vor und nach der Behandlung

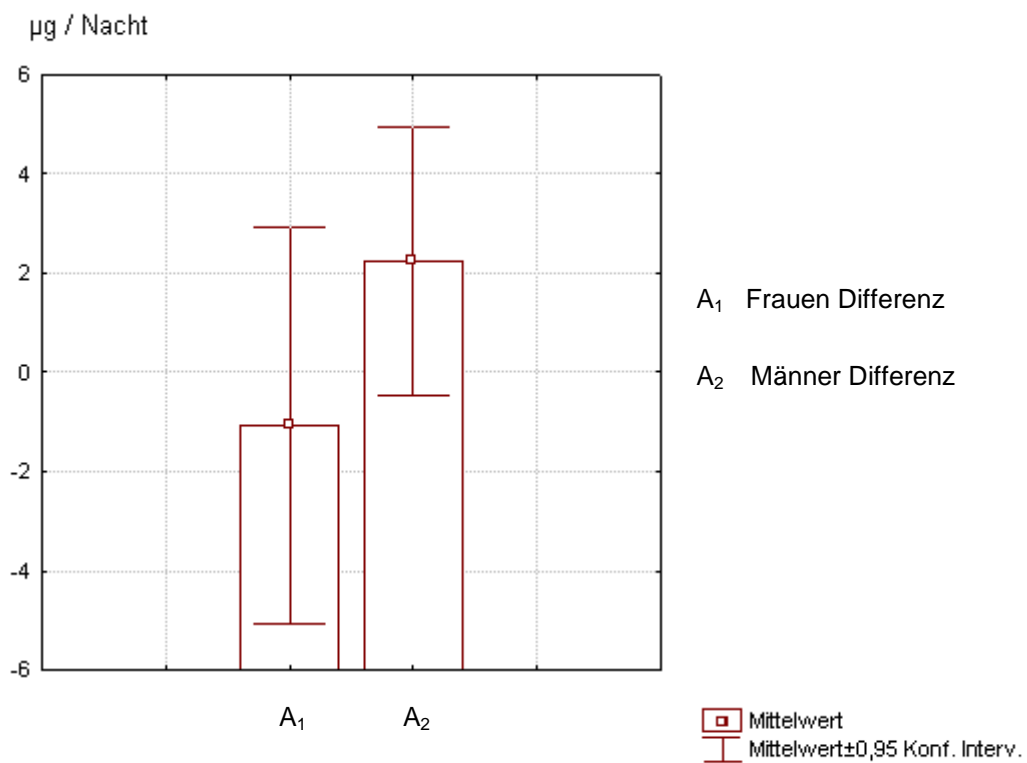
		Mittelwert	t-Wert	FG	p	N	SD	F-Quotient Varianzen	p Varianzen
Frauen vs.	vor der	3,97				24	6,57		
Männer	Therapie	5,29	-0,44	27	0,66	5	1,21	29,27	0,005
Frauen vs.	nach der	5,04				24	6,19		
Männer	Therapie	3,05	0,70	27	0,49	5	1,54	16,12	0,015

**Abbildung 8: Kortisolmittelwerte Frauen vs. Männer vor und nach Behandlung**

Wie aus Tabelle 13 und Abbildung 9 ersichtlich, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der vorher-nachher-Differenz von Frauen und der von Männern (N.S., $p = 0,45$).

Tabelle 13: Vergleich der vorher-nachher-Differenz der Kortisolmittelwerte von Männern und Frauen

		Mittelwert	SD	t-Wert	FG	N	p
Männer vs.	Differenz	2,24	2,18			24	
				0,76	27		N.S. 0,45
Frauen	Differenz	-1,07	9,52			5	

**Abbildung 9: Vorher-nachher-Differenz der Kortisolwerte Frauen vs. Männer**

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Kortisolspiegel im Nachturin von Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie (nach ICD-10) untersucht. Es wurden jeweils Urinproben von drei Nächten vor und nach einer 10-wöchigen Behandlung (Paroxetin/Ausdauertraining, Paroxetin/Entspannungstraining, Placebo/Ausdauertraining, Placebo/Entspannungstraining) abgegeben. Hierbei sollte festgestellt werden, ob sich die Kortisolwerte während der Therapie verändert haben und ob Unterschiede zwischen den vier verschiedenen Behandlungsgruppen bestehen. Bei einer eventuellen Veränderung der Kortisolwerte sollte überprüft werden, ob die Veränderung der Kortisolwerte mit der Veränderung der klinischen Symptomatik der Patienten korreliert. Diese Studie ist nach unserem Wissen die erste in dieser Art, welche die HPA-Achsenfunktion über den Verlauf einer kontrollierten Behandlungsstudie überprüft.

Entgegen unserer Annahme zeigte keine der vier Behandlungsgruppen der hier vorgelegten Studie (Paroxetin/Ausdauertraining, Paroxetin/Entspannungstraining, Placebo/Ausdauertraining, Placebo/Entspannungstraining) eine signifikante Veränderung der Kortisolwerte vor der Behandlung im Vergleich zu nach der Behandlung. Auch bei den einzelnen Therapiekomponenten (Paroxetin, Placebo, Sport, Autogenes Training) war keine signifikante Differenz der Kortisolwerte festzustellen. Im Vergleich der Kortisolwerte von Patienten, welche Paroxetin erhielten und Patienten, welche Placebo erhielten, zeigte sich vor der Behandlung eine numerisch kleinere Streuung der Kortisolwerte von Paroxetinpatienten. Nach der Behandlung ist die Streuung der Kortisolwerte von Paroxetinpatienten numerisch größer als die von Placebopatienten. Dieses Ergebnis verpasst nur knapp die statistische Signifikanz. Die Kortisolmittelwerte beider Behandlungsgruppen unterschieden sich sowohl vor der Behandlung als auch nach der Behandlung nicht signifikant. Im Vergleich der Kortisolwerte von Patienten, welche Ausdauertraining erhielten, und Patienten, welche Entspannungstraining bekamen, zeigte sich vor der Behandlung eine signifikant größere Streuung der Kortisolwerte bei Patienten für die Ausdauertraining vorgesehen war. Nach der Behandlung war kein signifikanter Unterschied zwischen der Streuung der Kortisolwerte beider Gruppen zu finden. Die Kortisolmittelwerte

beider Behandlungsgruppen unterschieden sich sowohl vor der Behandlung als auch nach der Behandlung nicht signifikant.

Bei der geschlechtsspezifischen Aufteilung des gesamten Behandlungskollektivs zeigte sich weder vor der Therapie noch nach der Therapie ein signifikanter Unterschied zwischen den Kortisolwerten im Urin der Männer im Vergleich zu den Werten der Frauen. Bei den Frauen war außerdem keine signifikante Differenz der Kortisolwerte im Urin vor der Therapie im Vergleich zu nach der Therapie zu erkennen. Die Kortisolwerte der Männer zeigten zwar auch keine signifikante Differenz, dennoch war ein Trend zu einer Senkung der Kortisolwerte nach der Behandlung zu erkennen. Interessant ist, dass die Frauen vor und nach der Behandlung eine signifikant größere Variabilität der Kortisolwerte aufwiesen als die Männer. Dieses Ergebnis deutet auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der HPA-Achsenfunktion hin. Es ist durchaus bekannt, dass es Unterschiede in der Geschlechterverteilung bei der Entwicklung einer Angst- und Panikstörung gibt. In einer Studie von Eaton et al. (1994) sind Frauen nahezu doppelt so häufig von Angststörungen betroffen wie Männer. Der hohe Frauenanteil kann sowohl auf genetische Faktoren und hormonelle Ursachen zurückzuführen sein, als auch auf psychosoziale Ursachen wie zum Beispiel belastende Lebensereignisse in der Lebensgeschichte von Frauen. Ob die HPA-Achsenfunktion von Männern und Frauen mit Panikstörung sich deutlich unterscheidet, ist bisher jedoch nicht eindeutig geklärt.

Studien, welche geschlechtsspezifische Unterschiede in der HPA-Achsenfunktion untersuchen, scheinen ähnlich kontrovers wie die bereits oben genannten Untersuchungen über die Veränderungen der HPA-Achse bei Panikstörungen.

Eine Untersuchung von Young und Ribeiro (2006) spricht dafür, dass die HPA-Achse von Männern und Frauen eine unterschiedliche Reaktion auf psychische Stressbelastungen zeigt. In dieser Untersuchung wurde die Konzentration von ACTH im Blut bei 26 depressiven und 26 gesunden Probanden über 24 Stunden gemessen. Alle Patienten wurden mit dem Kortisolsyntheseinhibitor Metyrapone behandelt, um die Kortisolsynthese und den damit verbundenen Feedback-Mechanismus zu unterbinden. Depressive Störungen gehen mit vergleichbaren HPA-Achsen-

Veränderungen einher wie Panikstörungen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die basalen Kortisolwerte im Tagesverlauf bei etwa 30 % der depressiven Patienten erhöht sind (Rubin et al. 1987; Halbreich et al. 1985; Young et al. 2001). Dies führt zu der Annahme, dass eine Dysregulation der HPA-Achse nicht in erster Linie durch starke Angst bedingt ist, sondern dass jegliche Art von psychischem Stress einen Einfluss auf das System hat. In der Studie von Young und Ribeiro (2006) wurden einige Unterschiede in der HPA-Achsenaktivität während der 24 Stunden sowohl zwischen den depressiven Patienten und den Kontrollen als auch zwischen Männern und Frauen gefunden. Depressive Frauen zeigten besonders zwischen 16 und 22 Uhr eine ACTH-Erhöhung, während die ACTH-Werte von weiblichen Kontrollen zwar erhöht waren, aber zu keinem Zeitpunkt in besonderem Maße anstiegen. Die maximale ACTH-Konzentration während dieser Zeit war bei depressiven Frauen und den weiblichen Kontrollen identisch. Im Gegensatz zu den depressiven Frauen und den männlichen Kontrollen zeigten die depressiven Männer sowohl eine deutlich erniedrigte ACTH-Konzentrationen zwischen 16 und 22 Uhr als auch eine erniedrigte maximale ACTH-Sekretion. Zusammenfassend zeigt diese Studie eine erhöhte ACTH-Ausschüttung und somit eine erhöhte HPA-Achsenaktivität der depressiven Frauen in den Abendstunden, sowie erniedrigte ACTH-Spiegel über 24 Stunden bei depressiven Männern. Ähnliches zeigte eine Studie von Peeters et al. (2002), in der die Kortisolwerte von depressiven und gesunden Patienten nach positiven und negativen Ereignissen gemessen wurden. Depressive Frauen zeigten hier höhere Kortisolwerte nach negativen Ereignissen als depressive Männer, während die positiven Ereignisse zu keinem Unterschied in den Kortisolwerten führten. Beide Ergebnisse sprechen dafür, dass Stress die HPA-Achse bei Frauen stärker aktiviert, als bei Männern. Es kann aber auch sein, dass eine höhere Sensibilität des HPA-Systems bei Frauen besteht und chronischer Stress dadurch häufiger zu inadäquaten Reaktionen des Systems führt. Dafür würde die Tatsache sprechen, dass in der hier vorgelegten Untersuchung eine größere Variabilität der Kortisolwerte bei den Frauen zu finden ist.

Diese Schwankungen der HPA-Achsenaktivität könnten allerdings auch zyklusabhängig sein. Dagegen würde eine Studie sprechen, in der Frauen unter Berücksichtigung ihrer derzeitigen Zyklusphase untersucht wurden (Young et al. 2001). Es konnte sich sowohl für depressive, als auch für gesunde Frauen kein menstruations-

abhängiger Unterschied in der basalen ACTH-Ausschüttung finden. Möglich ist auch, dass die höhere Variabilität der Kortisolwerte in der hier vorgelegten Arbeit ausschließlich auf die höhere Probandenzahl der Frauen zurückzuführen ist (vgl. Tabelle 4). Eine Erhöhung der männlichen Probandenzahl könnte zu einer ähnlichen Variabilität der Kortisolwerte von Männern und Frauen führen.

Gegen die These, dass das HPA-System von Frauen sensibler auf psychischen Stress reagiert spricht eine Studie, in der bei 23 Panikpatienten und 20 Kontrollen durch die Inhalation von 35%igem CO₂ Panikattacken ausgelöst wurden (van Duinen et al. 2004). Die HPA-Achsenaktivität wurde dabei über die Bestimmung von Kortisol im Speichel der Patienten vor und nach der CO₂-Provokation gemessen. Beide Gruppen zeigten keine Erhöhung der Kortisolwerte nach der Provokation mit CO₂, obwohl das Angstniveau beider Gruppen durch die Provokation deutlich anstieg. Auch wenn, wie in der hier vorgelegten Arbeit, kein Zusammenhang zwischen der Stärke der Angst und den Kortisolwerten der Probanden gefunden wurde, fand sich dennoch ein höherer Kortisolwert im Speichel der männlichen Panikpatienten als bei den weiblichen. Auch in einer Studie von Bandelow et al. (1997), in der 16 Panikpatienten deutlich erhöhte Kortisolwerte im Nachturin im Vergleich zu 13 gesunden Kontrollen aufwiesen, waren alle Probanden Männer.

In der hier vorgelegten Studie zeigten die Männer außerdem eine Tendenz zur Verminderung der Kortisolwerte im Nachturin nach der Behandlung im Vergleich zu vor der Behandlung. Die genannten Ergebnisse deuten daraufhin, dass sich die HPA-Achsenaktivität der Männer durch eine starke Angstsymptomatik leichter erhöhen lässt und sich im Umkehrschluss bei einer Erniedrigung des Angstniveaus auch schneller vermindert. Es kann also sein, dass die HPA-Achse der Männer mit Panikstörung auf starke angstausslösende Reize noch adäquat reagiert, während die HPA-Achse der Frauen mit Panikstörung stark gestört ist. Dafür spricht ebenfalls, dass die Variabilität der Kortisolwerte der Männer sowohl vor als auch nach der Behandlung geringer ist, als die der Frauen. Eine Studie von Peeters et al. (2004) an depressiven Patienten konnte zeigen, dass große Schwankungen der Kortisolwerte einzelner Individuen über mehrere Tage charakteristischer für eine Dysregulation der HPA-Achse sind, als eine Erhöhung der Kortisolwerte. In wie weit dies auf Patienten mit Panikstörung zutrifft, ist nicht geklärt. Bei Frauen wäre in diesem Fall das HPA-System

durch eine Panikstörung stärker beeinträchtigt als bei Männern.

Um zu klären, ob tatsächlich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Funktion der HPA-Achse und ihrer Reaktion auf Stress vorhanden sind, bedarf es sicherlich noch weiterer Untersuchungen. Für diese Untersuchungen wäre ein anderes Studiendesign wichtig, z.B. eine stärkere Fokussierung auf das Geschlecht. So sollte man die Kortisolwerte im Nachturin von Männern und Frauen, sowie gesunden Kontrollen, zu einem fixen Zeitpunkt und ohne Behandlungsmodalität bestimmen und miteinander vergleichen. Hierbei wäre eine größere Probandenzahl als in der vorliegenden Studie sowie eine ausgeglichene Geschlechterverteilung von Vorteil.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde über einen Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Nächten die freie Kortisolausschüttung von Patienten mit einer Panikstörung ($n = 29$) mittels RIA (Radioimmunoassay) gemessen. Diese Messung erfolgte jeweils vor und nach einer Behandlung und sollte eventuelle Veränderungen der Kortisolmittelwerte der einzelnen Gruppen über die Behandlung erfassen. Die 29 Probanden wurden zufällig einer von vier Behandlungsgruppen (Paroxetin/Ausdauer, Placebo/Ausdauer, Paroxetin/Entspannung, Placebo/Entspannung) zugeteilt und nahmen an einer zehnwöchigen Behandlungsphase und wöchentlichen Gruppenterminen teil.

Zusammenfassend konnte nicht gezeigt werden, dass eine der vier angewandten Therapien eine Auswirkung auf die Aktivität der HPA-Achse hat. Es kam nicht – wie vermutet – zur Verminderung der Kortisolmittelwerte der einzelnen Gruppen im Urin über die Behandlung. Eine Korrelation zwischen der Veränderung der Kortisolwerte im Urin und der klinischen Symptomatik, welche sich bei allen vier Therapien gebessert hat, ist daher auch nicht gegeben. Vorhergehende Studien zeigten kontroverse Ergebnisse bei der Frage, ob eine Panikstörung die HPA-Achse direkt beeinflusst.

Ein Geschlechterunterschied in Bezug auf die Aktivität der HPA-Achse ist tendenziell zu erkennen. Die Kortisolwerte der Männer zeigen nach der Therapie eine Tendenz zur Verminderung verglichen mit den Werten vor der Therapie.

Die Kortisolwerte der Frauen zeigten signifikant größere Schwankungen zwischen den einzelnen Probanden als die Männer.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der HPA-Achsenfunktion konnten durch einige Untersuchungen aus der Literatur bestätigt werden. Allerdings sind bisher zu wenig geschlechtsbezogene Studien zur HPA-Achsenfunktion gemacht worden, um diese Unterschiede definitiv zu bestätigen und beschreiben zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Abelson JI, Curtis CG (1996):** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder- 24 hour secretion of corticotropin and cortisol. Arch Gen Psychiatry 53: 323-331.
- Albus M, Zahn TP, Breier A (1992):** Anxiogenic properties of yohimbine. I. Behavioral, physiological and biochemical measures. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 241: 337-344.
- Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H (1991):** Efficacy and safety of alprazolam, imipramine, and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. Acta Psychiatry Scand Suppl 365:18-27.
- APA:** American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 3rd. ed.(DSM-III). American Psychiatric Press, Washington DC 1980.
- APA:** American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 3rd-R.ed. (DSM-III-R). American Psychiatric Press, Washington DC 1986.
- APA:** American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th.ed. (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC 1994.
- Aronson TA, Logue CM (1988):** Phenomenology of panic attacks: a descriptive study of panic disorder patients' self- reports. J Clin Psychiatry 49 : 8-13.
- Asmundson GJ, Stein MB (1994):** Triggering the false suffocation alarm in panic disorder patients by using a voluntary breath-holding procedure. Am J Psychiatry 151: 264-266.
- Bakish D, Saxena BM, Bowen R, J DS (1993):** Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in panic disorder. Clin Neuropharmacol 16 Suppl 2: S77-82.

- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom A (1999):** Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 831-838.
- Ballenger JC, Burrows GD, Dupont RL, JR., Lesser IM, Noyes R, Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP (1988):** Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 45: 413-422.
- 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, Wien/New York 2001
- Bandelow B, Röthemeyer M, Sievert K, Hajak G, Ruther E (1996):** Panik disorder – acceptance of the diagnostic entity and preferred treatment. *Anxiety* 1996: 99-101.
- Bandelow B, Sengos G, Wedekind D (1997a):** Urinary cortisol, testosterone, melatonin and catecholamines in panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 30: 1-5.
- Bandelow B, Wedekind D, Pauls J (1997b):** Salivary cortisol in panic disorder. *Am J Psychiatry* 157: 454-456.
- Bandelow B, Wedekind D, Sandvoss V, Brooks A, Hajak G, Pauls J, Peter H, Rütther E (2000):** Diurnal variation of cortisol in panic disorder. *Psychiatry Res* 95: 245-250.
- Bandelow B, Alvarez Tichauer G, Broocks A, Hajak G, Rütther E (2002a):** Separation anxiety in patients with panic disorder and relation to real separation experiences. *Can J Psychiatry* 46: 948-52.

- Bandelow B, Späth C, Alvarez Tichauer G, Broocks A, Hajak G, Rüter E (2002b):** Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 43: 269-78.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kaspar S, Moller HJ (2002c):** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive compulsive and posttraumatic stress orders. *World J Biol Psychiatry* 3: 171-99.
- Beinfeld MC, Palkovits M (1981):** Distribution of cholecystokinin in the hypothalamus and the limbic system of the rat. *Neuropeptides 2. Physiol Behav* 45: 801-807.
- Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D (1998):** CO₂-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* 155: 1184-1188.
- Bergdolt H, Karras W (1983):** Herzneurotiker sind keine Simulanten. *Ther Ggw* 7: 20-23.
- Bowen RC (1983):** Differential Diagnosis of anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 7: 605-609.
- Bowlby, J:** Trennung. Psychische Schäden als Folge der Trennung von Mutter und Kind. Kindler, München 1976.
- Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C (1991):** Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48: 603-610.
- Brady KT, Lydiard RB (1993):** The association of alcoholism und anxiety. *Psychiatr Q* 64: 135-49.
- Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, Petraglia F, Panerei A, Sacerdote P (1992):** Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychocrinology* 26(1-2): 12-22.

- Brambilla F, Perna G, Garberi A, Nobile P, Bellodi L (1995):** alpha 2-adrenergic receptor sensitivity in panic disorder: I. GH response to GHRH and clonidine stimulation in panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 20(1): 1-9.
- Breier A, Charney DS, Henninger GR (1984):** Major depression in patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1129-1135.
- Breier A, Charney DS, Heninger GR (1986):** Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 43:1029- 1036.
- 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.
- Broman- Fulks JJ, Berman ME, Rabian BA, Webster MJ (2004):** Effects of aerobic exercise an anxiety sensitivity . *Behav Res Ther* 42(2): 125-136
- Broocks A:** Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit: Psychische und neurobiologische Effekte von Ausdauertraining bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2000.
- Broocks A, Bandelow B (1999):** Drs. Brooks and Bandelow Reply. *Am J Psychiatry* 156: 1129a- 1130.
- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, Rütther E, Hillmer-Vogel U (1998):** Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 155: 603–609.
- Broocks A, Bandelow B, George A (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.

- Cameron OG, Nesse RG (1988):** Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 13(4): 287-304.
- Cameron OG, Lee MA, Curtis CG, McCann DS, (1987):** Endocrine and physiological changes during "spontaneous" panic attacks. *Psychoneuroendocrinology* 12(5): 321-331.
- Charney DS, Heninger GR (1986):** Abnormal regulation of noradrenergic funktion in panic disorders. Effect of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43:1042-1054.
- Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR (1987):** Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine –induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 144: 1030-1036.
- Charney DS, Woods SW, Kristal JH (1992):** Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: The effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 86: 273- 282.
- Clark D (1986):** A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 24: 461-470.
- Cohen DS, White PD (1951):** Life situations, emotions, and neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, neurasthenia, effort syndrome). *Psychosom Med* 13(6): 325-257.
- Coplan JD, Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Dillon DJ, Campeas RB, Davies SO, Martinez J, Klein DF (1992a):** Noradrenergic funktion in panic disorder. Effects of intravenous clonidine pretreatment on lactate induced panic. *Biol Psychiatry* 31: 135-146.
- Coplan JD, SharmaT, Rosenblum LA, Friedman S, Basshoff TB, Barbour RL, Gorman JM (1992b):** Effects of sodium lactate infusion on cisternal lactate and carbon dioxide levels in nonhuman primates. *Am J Psychiatry* 149: 1369-1373.

- Coplan JD, Pine D, Papp LA, Martinez J, Klein DF, Gorman JM:** CO₂- induced panic and lack of cortisol response. In: A.P. Association (Hrsg.). New Research Abstracts. Am. Psychiatr. Assoc., Philadelphia 1994, 93-98.
- Cowen PJ, Nutt DJ (1982):** Abstinence symptoms after withdrawal of tranquillizing drugs: Is there a common neurochemical mechanism? *Lancet* 2, 360-362.
- Cowley DS (1992):** Alcohol abuse, substance abuse, und panic disorder. *Am J Med* 92: 41s-48s.
- Crowe RR, Noyes R, Pauls DL, Slymen D (1983):** A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1065-1069.
- Curtis GC, Cameron OG, Nesse RM (1982):** The dexamethason suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 139(8): 1043-1046.
- Davis, M. (1997):** Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 9: 382-402.
- Delbende C, Delarue C, Lefevre H, Bunel 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):** Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 46: 511- 517.
- Deren-Wesolek A, Tatarczynska E, Choinacka-Wojcik E (1998):** The novel buspirone analogue, 8-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyloxy)butyl)-8-azaspiro(4,5) decane-7,9-dione, with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in rats. *J Psychopharmacol* 12(4): 380-384.
- Dornes, M:** Der kompetente Säugling. Die präverbale Entwicklung des Menschen. Fischer, Frankfurt 1993.
- Dornes, M:** Die frühe Kindheit. Entwicklungspsychologie der ersten Lebensjahre. Fischer, Frankfurt 1997.

- Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS (1986):** Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 47: 458-460.
- Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ (1994):** Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 151(3): 413-420.
- Emeric-Sauval E (1986):** Corticotropin-releasing factor (CRF)- a review. *Psychoneuroendocrinology* 11(3): 277-294.
- Eriksson E (1993):** Brain neurotransmission in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 335 Suppl: 31- 37.
- Estler CJ:** *Pharmakologie und Toxikologie*, Schattauer-Verlag, New York 2000
- Freud S (1910):** Über Psychoanalyse, In: *Gesammelte Werke*, Vol Bd. 8. London: Imago Publishing Co., London 1910, 1-60.
- Freud, S (1926/1975):** Hemmung, Symptom , Angst. *Ges. W.* Bd. 14. Fischer, Frankfurt 1975, 113-205.
- Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TF, Lipsitz J, Martin LY, Klein DF (1996):** Panic disorder and social phobia: effects of comorbidity on familial transmission. *Anxiety* 2: 173-178.
- Gent S, Corbett K, Anyad AM, Wilson J, Artchisai (1995):** A comparison methods of predicting maximum oxygen. *Br J Sports Med* 29(3): 147-152.
- Goisman RM, Warshaw MG, Peterson LG (1994):** Panic, agoraphobia, and panic disorder with agoraphobia. Data from a multicenter anxiety disorders study. *J Nerv Ment Dis* 182:72-79.
- Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J (1987):** The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 144(10): 1320-1323.

- Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E, Weissman MM (1997):** Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. Arch Gen Psychiatry 54: 271-8.
- Gorman JM, Uy J (1987):** Respiratory physiology and pathological anxiety. Gen Hosp Psychiatry 9: 410-419.
- Gorman JM, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J, Kinney JM, Klein DF (1984):** Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. Am J Psychiatry 141: 857-861.
- Gorman JM, Fyer MR, Goetz R (1988):** Ventilatory physiology of patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry 46: 145- 150.
- Gorman JM, Battista D, Goetz RR, Dillon DJ, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kahn JP, Sandberg D, Klein DF (1989):** A comparison of sodium bicarbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks. Arch Gen Psychiatry 46: 145-150.
- Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR, Ross D, Klein DF (1994):** Anxiogenic effects of CO₂ and hyperventilation in patients with panic disorder. Am J Psychiatry 151: 547-553.
- Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M. und Coplan, J.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.
- Griez EJ, Lousberg H, Van Den Hout MA, Van Den Molen GM (1987):** CO₂ vulnerability in panic disorder. Am J Psychiatry 144: 1080-1082.
- Griez EJ, De Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H (1990):** Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. Psychiatry Res. 31: 193-199.

- Gurguis GN, Mefford IN, Uhde TW (1991):** Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in panic disorder: relationship to plasma catecholamine metabolites. *Biol Psychiatry* 30(5): 502-506.
- Halbreich U, Asnis GM, Schindldecker R, Zurnoff B, Nathan RS (1985):** Cortisol sekretion in endogenous depression: 1. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 42: 909-914.
- Hamilton SP, Haghighi F, Heiman GA, et al. (2000):** Investigation of dopamine receptor (DRD4) and dopamine transporter (DAT) polymorphisms for genetic linkage or associaton to panic disorder. *Am J Med Gen* 96: 324-30.
- Heninger GR:** A biological perspective on comorbidity of major depressive disorder and panic disorders. In: Maser JD, Cloninger CR (eds): *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Am. Psychiatr. Press., Washington DC 1990, 381-401.
- Herman JP, Cullinan WE (1997):** Neurocircuitry of stress: Centra control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Neuroscience*. 20(2):78-84.
- Herman JP, Rewitt CM, Cullinan WE (1996):** Neuronal cicuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Crit Rev Neurobiol* 10: 371-394.
- Hoffart A, Due Madsen J, Lande B, Gude T, Bille H, Torgersen S (1993):** Clomipramine in the treatment of agoraphobic inpatients resistant to behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 54: 481- 487.
- Holsboer F (1999):** The rationale for corticotropin releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 33: 181-214.
- Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, et al. (1987):** Stimulation response to corticotropin releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl* 16: 80-88.

- Horwath E, Adams P, Wickramaratne PJ, Pine D, Weissman MM (1997):** Panic disorder with smothering symptoms: evidence for increased risk in first degree relatives. *Depress Anxiety* 6: 147-53.
- Hüther G (1996):** The central adaptation syndrome. Psychosocial stress as trigger for adaptative modifications of brain structure and brain functioning. *Prog Neurobiol* 48: 569-612.
- Iversen SD (1984):** 5-HT and anxiety. *Neuropsychopharmacology* 23: 1353- 1360.
- Jacobson L, Sapolsky R (1991):** The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axi. *Endocr News* 12: 118-134.
- Johnston D, Troyer I, Whitsett S (1988):** Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 45: 453-459.
- Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM (1988a):** Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology Berl* 96: 360-364.
- Kahn RS, van Praag HM, Wetzler S, Asnis GM, Barr G (1988b):** Serotonin and anxiety revisited. *Biol Psychiatry* 23: 189-208.
- Keck ME, Holsboer F (2001):** Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 22(5): 835-844.
- Keck ME, Welt T, Muller MB (2003):** Reduction of hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioural and neuroendocrine effects of chronic paroxetine treatment in a psychopathological rat model. *Neuropsychopharmacology* 28(2): 235-243.

- Kessler R, McGonagle K, Zhao S (1994):** Lifetime und 12-month prevalence of DSM-II-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity survey. *Arch Gen Psych* 51: 8-19.
- Kirschbaum C, Hellhammer D (1989):** Salivatory cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22: 150-169.
- Klein DF (1964):** Delineation of two drug – responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacology* 5: 397- 408.
- Klein DF (1987):** Anxiety reconceptualized. Gleaning from pharmacological dissection – early experience with imipramine and anxiety. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 22: 1-35.
- Klein DF (1993):** False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50: 306-317.
- Klein DF, Fink M (1962):** Psychiatric reaktion patterns to imipramine. *Am J Psychiatry* 119: 432-8.
- Kronenberg G, Berger P, Tauber RF, Bandelow B, Henkel V, Heuser I (2005):** Randomized, double blind study of SR142801 (onasetant). A novel neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist in panic disorder with pre- and posttreatment cholecystinin tetrapeptide (CCK-4) challenges *Pharmacopsychiatry* 38: 24-29.
- Laakmann G, Blaschke D, Eissner HJ, Hippus H:** Niedrig dosierte Neuroleptika in der Behandlung von Angstzuständen – Ergebnisse einer Ambulanzstudie. In : Hippus H, Laakmann G (Hrsg) *Therapie mit Neuroleptika – Niedrigdosierung*, Perimed, Erlangen 1988, 60-79.
- Le Doux, JE:** Information flow from sensation to emotion plasticity in the neural computation of stimulus values. In: Gabriel M und Moore J (Eds.): *Learning computational neuroscience: Foundations of adaptive networks*. MA: Bradford Books/ MIT Press, Cambridge 1990, 3-52.

- Lesch KP, Wiesmann M, Hoh A, Muller T, Disselkamp Tietze J, Osterheider M, Schulte HM (1992):** 5-HT_{1A} receptor-effector system responsivity in panic disorder. *Psychopharmacology (Berlin)* 106: 111-117.
- Lewis M, Brooks J:** Self-knowledge and emotional development. In Lewis M, Rosenbaum L (Eds.): *The development of affect*. Plenum Press, New York 1978, 36-42.
- Li YW, Hill G, Wong H (2003):** Receptor occupancy of nonpeptide corticotropin-releasing factor 1 antagonist DMP696: a correlation with drug exposure and anxiolytic efficacy. *J Pharmacol Exp Ther* 305(1): 86-96.
- Lieberman JA, Breuner R, Lesser M (1983):** Dexamethasone suppression test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 140(7): 917-919.
- Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM (1984):** Lactate provocation of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 41: 764 -777.
- Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM (1985):** Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 42: 709-719.
- Lopez AI, Kathol RG, Noyes R (1990):** Reduction in urinary free cortisol during benzodiazepine treatment of panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 15(1): 23-28.
- Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Fossey MD, Beinfeld MC (1992):** CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 149: 691-693.
- Margraf J, Schneider S: Panik:** Angstanfälle und ihre Behandlung. Springer-Verlag, Berlin 1989
- Margraf J, Schneider S: Panik:** Angstanfälle und ihre Behandlung. 2. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1990
- Margraf J, Taylor B, Ehlers A, Roth WT, Agras WS (1987):** Panic attacks in the natural environment. *J Nerv Ment Dis* 175: 558-565.

- Marks IM (1999):** Treatment of panic disorder (letter). *Am J Psychiatry* 156: 1129-1130.
- McEwen BS, Sapolsky RM (1995):** Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5(2): 205-16.
- Milrod B, Leon AC, Busch F, Rudden M, Schwalberg M, Clarkin J, Aronson A, Singer M, Turchin W, Klass ET, Graf E, Teres JJ, Shear MK (2007):** A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 164: 265-72.
- Munjack DJ, Crocker B, Cabe D (1989):** Alprazolam, propranolol and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 9: 22-27.
- Murphy BE, Filipini D, Ghadirian AM (1993) :** Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *J Psychiatry Neurosci* 18(5): 209-213.
- National Institute of mental Health:** Clinical Global Impressions; in: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised Edition; hrsg. v. Guy W; DHEW publication 217-222, Washington DC 1976.
- Nauta WJH, Feirtag M:** Neuroanatomie. Spektrum der Wissenschaften Verlag, 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(8): 771-776.
- Nutt DJ (1989):** Altered central alpha-2 adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46: 165-169.
- Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S (1990):** Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47: 917-925.

- Papp LA, Klein DF, Gorman JM, (1993):** Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1149-1157.
- Pecknold JC, Luthe L, Scott Fleury MH (1993):** Gepirone and the treatment of panic disorder: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 13 : 145-149.
- Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J (2002):** Cortisol Responses to Daily Events in Major Depressive Disorder. *Psychosom Med* 65: 836-841.
- Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J (2004):** Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Res* 126(1): 1-13.
- Raj A, Sheehan DV (1987):** Medical evaluation of panic attacks. *J Clin Psychiatry* 48: 309-313.
- Rapaport MH, Risch SC, Golshan S (1989):** Neuroendocrine effects of ovine corticotropin releasing hormone in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 26(4): 344-348.
- Rasmussen SA, Eisen JL (1994):** The epidemiology und differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 55: 5-10.
- Redmond DE:** Alterations in the funktion of the nucleus locus coeruleus – a possible model for the studies of anxiety. In: I. Hanin , E. Usdin (Hrsg.). *Animal models in psychiatry and neurology*. Pergamon Press, Oxford 1977, 393-305.
- Redmond DE, Huang YH (1979):** Current concepts II: New evidence for a locus coeruleus norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci* 25: 2149-2162.
- Regier DA, Boyd JH, Burke jr. JD (1988):** One-month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 45: 977-986.
- Robbins J, Rall J (1957):** The interaction of thyroid and protein in biological fluids. *Rec Prog Horm Res.* 13: 161-208.

Roy-Byrne PP, Geraci M, Uhde TW (1986a): Life events and the onset of panic disorder. *Am J Psychiatry* 143: 1424-1427.

Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Galluci W, Chrousos GP, Gold PW (1986b): The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 143 (7): 896-899.

Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett N(1987): Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression 1. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry* 44: 328-336.

Sandford JJ, Forshall S, Bell C (2001): Crossover trial of pagoclone and placebo in patients with DSM-IV panic disorder. *J Psychopharmacol* 15(3): 205-208.

Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ (2000): Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with (11C)WAY-100635 : effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 57(2): 174-180.

Sasson Y, Iancu I, Fux M, Taub M, Dannon PN, Zohar J (1999): A double-blind crossover comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 9: 191-196.

Schlierf C: Vom Übergangsobjekt zur Objektbeziehung: Therapie mit einer Angstpatientin. In: S. Menzos (Hrsg.). *Angstneurose*. Fischer, Frankfurt 1994, 47-72.

Schwalberg MD, Barlow DH, Alger SA, Howard LJ (1992): Comparison of bulimics, obese binge eaters, social phobics, and individuals with panic disorder on comorbidity across DSM-III-R anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 101:675-81.

Selye, Hans (1936): A Syndrome produced by diverse nocuous Agents. *Rep J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10: 230-231.

Selye, Hans (1946): The General Adaptation Syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol* 6: 117-230.

- Seymour PA, Schmidt AW, Schulz DW (2003):** The pharmacology of CP-154,526, a non-peptide antagonist of the CRH1 receptor: a review. *CNS Drug Rev* 9(1): 57-96.
- Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E (1993):** A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 88:85-92 .
- Starcevic V, Uhlenhuth EH, Kellner R, Pathak D (1992):** Patterns of comorbidity in panic disorder and agoraphobia. *Psychiatry Res* 42: 171-183.
- Stein MB, Uhde TW (1988):** Cortisol response to clonidine in panic disorder: comparison with depressed Patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 24(3): 322-330.
- Stetter F, Walter G, Zimmermann A, Zahres S, Straube ER (1994):** Ambulatory shortterm therapy of anxiety patients with autogenic training and hypnosis. Results of treatment and 3 month follow-up. *Psychother Psychosom Med Psychol* 44(7): 226-234.
- Van Duinen MA, Schruers KR, Jaegers E, Maes M, Griez EJ (2004):** Salivary cortisol in panic: are males more vulnerable? *Neuro Endocrinol Lett* 25(5): 386-90.
- Van Megen HJ, Westenberg HG, Den Boer JA (1997):** The cholecystokinin-B receptor antagonist CI-988 failed to affect CCK-4 induced symptoms in panic disorder patients. *Psychopharmacology Berl* 129:243-248.
- Villacres EC, Hollifield M, Katon WJ, Wilkinson CW, Veith RC (1987):** Sympathetic nervous system activity in panic disorder. *Psychiatry Res* 21(4): 313-321.
- Wallerstein RS:** Forty-two lives in treatment: a study of psychoanalyses and psychotherapie. Guilford Press, New York 1986.
- Wedekind D, Bandelow B, Faravelli C:** The hypothalamo-pituitary adrenocortical-axis in panic disorder, Göttingen 2003

- Weissmann MM, Fyer AJ, Haghghi F (2000):** Potential panic disorder syndrome : clinical and genetic linkage evidence. *Am J Med Gen* 96:24-35.
- Welkowitz LA, Papp L, Martinez J, Browne S, Gorman JM (1999):** Instructional set and physiological response to CO₂ inhalation. *Am J Psychiatry* 156: 745- 748.
- Werner J:** Biomathematik und medizinische Statistik; eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen; 2.Aufl.; Urban und Schwarzenberg, München; Wien; Baltimore 1992.
- Westphal C (1872):** Die Agoraphobie, eine neuropathische Erscheinung. *Arch Psychiatr Nervenkr* 3: 138-161.
- Wittchen HU, Essau CA (1993):** Comorbidity and mixed anxiety- depressive disorders. Is there epidemiologic evidence? *J Clin Psychiat* 54: 9-15.
- Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M (1992):** Lifetime und six- month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241:247-58.
- WHO:** Weltgesundheitsorganisation – Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD- 10 Kapitel V (F). Forschungskriterien. Herausgegeben von Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte – Markworth E Verlag Hans Huber Bern; Göttingen, 1994.
- Woods SW, Charney DS, Goodman WK, Henninger GR (1988):** Carbon dioxide-induced anxiety. Behavioral, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 45: 43-52.
- Young EA, Ribeiro SC(2006):** Sex differences in the ACTH response to 24H metyrapone in depression. *Brain Res* 1126: 148-155.
- Young EA, Carlson NE, Brown MB (2001):** 24 hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 25: 267-276.

Danksagung

Bei der Fertigstellung dieser Arbeit haben mir viele Personen geholfen.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Borwin Bandelow, der mir die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit geboten und mich stets gut betreut und unterstützt hat.

Überdies gilt mein Dank meinem Betreuer Dr. med. Dirk Wedekind, der mir in allen Phasen meiner Doktorarbeit hilfreich zur Seite stand.

Den anderen Mitarbeitern der Angstambulanz und des Labors möchte ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Messungen ebenfalls herzlich danken.

Lebenslauf

Am 8. Oktober 1979 wurde ich, Alke Juliane Sprute, in Steinheim/Westfalen als zweites Kind der Diplom-Sozialarbeiterin Ilse-Marie Sprute-Reineke, geb. Reineke, und des Diplom-Agraringenieurs Fritz Sprute geboren. Von 1986 bis 1990 besuchte ich die Grundschule Istrup. Im Anschluss wechselte ich an das Gymnasium Blomberg, wo ich im Juni 1999 meine Hochschulreife erlangte.

Zum Sommersemester 2000 begann ich das Humanmedizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen, legte dort im März 2002 meine Physikumsprüfung und im März 2003 das erste Staatsexamen ab. Im September 2004 begann ich parallel zu meinem Studium die Promotion bei Prof. Dr. med. Bandelow an der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen. Im September 2005 absolvierte ich das 2. Staatsexamen und schloss im November 2006 mein Humanmedizinstudium mit dem 3. Staatsexamen ab. Von August 2007 bis Juli 2008 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Urologie des Evangelischen Krankenhauses in Bielefeld. Aktuell bin ich in der anästhesiologischen Abteilung Hanau tätig.