

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

D-Cycloserin-augmentierte Expositionstherapie bei Patienten mit
Agoraphobie und Panikstörung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabian Golfels

aus Roth

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Ströhle
 2. Prof. Dr. Dipl.-Psych. B. Bandelow
 3. Prof. Dr. med. V. Arolt

Datum der Promotion: 24.02.2012

Weitere Betreuerin: Frau Dr. rer. nat. Anja Siegmund

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	10
1.1 Agoraphobie und Panikstörung.....	10
1.1.1 Definition.....	10
1.1.2 Behandlung.....	11
1.2 Lernen und Furchtkonditionierung.....	13
1.2.1 Akquisition.....	13
1.2.2 Rekonsolidierung.....	14
1.2.3 Extinktion.....	14
1.3 Lernen auf molekularer Ebene.....	16
1.3.1 Der basolaterale Kern der Amygdala.....	16
1.3.2 Long-Term Potentiation.....	18
1.3.3 Synaptische Plastizität.....	21
1.4 Die Rolle von NMDA-Rezeptoren beim Lernen.....	23
1.5 Die Wirkung von D-Cycloserin.....	25
1.6 Tierstudien.....	27
1.7 Klinische Studien.....	28
1.8 Fragestellung der Studie.....	29
2 Patienten und Methoden.....	30
2.1 Studienaufbau.....	30
2.2 Patienten.....	31
2.3 Therapie.....	34
2.3.1 Gruppentherapie.....	34
2.3.2 In-vivo-Exposition.....	35
2.4 Prüfmedikament.....	38
2.4.1 Pharmazeutische Eigenschaften.....	38
2.4.2 Herstellung und Verabreichung.....	39
2.5 Fragebögen.....	40
2.6 Hypothesen und Statistische Analyse.....	42

3	Ergebnisse	44
3.1	Beschreibung der Stichprobe	44
3.1.1	Fallzahlen	44
3.1.2	Patientenkollektiv.....	45
3.1.3	Expositionstherapie	48
3.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	48
3.1.5	Erfolg der Therapie	48
3.2	Vergleich D-Cycloserin versus Placebo	52
3.2.1	Panik- und Agoraphobieskala (PAS)	53
3.2.2	Mobilitätsinventar (MI).....	55
3.2.3	Beck Angst-Inventar (BAI).....	56
3.2.4	Beck Depressions-Inventar (BDI).....	57
3.2.5	Hamilton Angst-Skala (HAMA)	58
3.2.6	Hamilton Depressions-Skala (HAMD).....	60
3.2.7	PAS-Median-Split basal.....	61
3.2.8	Geschlechtsspezifische Effekte.....	70
4	Diskussion.....	79
4.1	Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	80
4.1.1	Stichprobe	80
4.1.2	Dosierung	81
4.1.3	Methoden	82
4.2	Methodische Limitationen	86
4.2.1	Therapeuten.....	86
4.2.2	Patienten.....	87
4.2.3	Gruppentherapie und Expositionen.....	88
4.2.4	Generalisierbarkeit	89
4.3	Übertragbarkeit in die klinische Praxis	90
4.4	Ausblick	92
5	Zusammenfassung.....	93
6	Literaturverzeichnis	95
	Erklärung an Eides statt.....	99
	Curriculum vitae.....	100
	Publikationsliste	101
	Danksagung	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Stärke von konditionierter und extingierter Furcht	15
Abbildung 1.2:	Lage der Amygdala im Gehirn	16
Abbildung 1.3:	Amygdaläre Verschaltung der BLA	17
Abbildung 1.4:	Long-Term Potentiation im Gyrus dentatus der Ratte	19
Abbildung 1.5:	Assoziative Long-Term Potentiation.	20
Abbildung 1.6:	Molekulare Mechanismen des Lernens	22
Abbildung 1.7:	NMDA-Rezeptoren als Koinzidenzdetektoren	23
Abbildung 1.8:	Strukturformel von Glycin und D-Cycloserin	25
Abbildung 2.1:	Zeitlicher Ablauf der Studie.....	30
Abbildung 2.2:	Zeitungsannonce	31
Abbildung 3.1:	Verteilung der Probanden nach Geschlecht	45
Abbildung 3.2:	Verteilung der Probanden nach Schweregrad der Erkrankung.....	45
Abbildung 3.3:	Verteilung der Probanden nach Alter	46
Abbildung 3.4:	Ergebnisse: Panik- und Agoraphobieskala	53
Abbildung 3.5:	Ergebnisse: Mobilitätsinventar, begleitet und alleine.....	55
Abbildung 3.6:	Ergebnisse: Beck Angst-Inventar	56
Abbildung 3.7:	Ergebnisse: Beck Depressions-Inventar	57
Abbildung 3.8:	Ergebnisse: Hamilton Angst-Skala	58
Abbildung 3.9:	Ergebnisse: Hamilton Depressions-Skala	60
Abbildung 3.10:	Ergebnisse: PAS-Median-Split	63
Abbildung 3.11:	Geschlechtsspezifische Effekte	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Laborparameter der Eingangsuntersuchung	32
Tabelle 2.2:	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	32
Tabelle 2.3:	Inhalte der Gruppentherapie	34
Tabelle 2.4:	Möglichkeiten der Angstprovokation während Exposition.....	37
Tabelle 2.5:	Charakteristika von D – Cycloserin.....	38
Tabelle 3.1:	Art und Anzahl ergänzter Fragebögen.....	45
Tabelle 3.2:	Vergleich der Patientengruppen.	47
Tabelle 3.3:	Ergebnisse der Messwiederholungs-Anova.....	49
Tabelle 3.4:	Ergebnisse der Kovarianzanalyse der PAS.	54
Tabelle 3.5:	Ergebnisse der Kovarianzanalyse des MIs.	55
Tabelle 3.6:	Ergebnisse der Kovarianzanalyse des BAI.....	56
Tabelle 3.7:	Ergebnisse der Kovarianzanalyse des BDI.....	57
Tabelle 3.8:	Ergebnisse der Kovarianzanalyse der HAMA.....	59
Tabelle 3.9:	Ergebnisse der Kovarianzanalyse der HAMD.....	60
Tabelle 3.10:	Verteilung der Probanden im PAS-MD-Split.....	63
Tabelle 3.11:	PAS–Median-Split: Ergebnisse der Kovarianzanalyse	64
Tabelle 3.12:	Geschlechtsspezifische Effekte.	73
Tabelle 4.1:	Klinische Studien zur Wirkung von D-Cycloserin.....	80
Tabelle 4.2:	Vergleich der Stichproben der DCS-Studien.....	81
Tabelle 4.3:	DCS-Einnahme in den verschiedenen Studien.....	82
Tabelle 4.4:	Anzahl der Therapiesitzungen der verschiedenen Studien.....	84

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
BAI	Beck Angst-Inventar
BDI	Beck Depressions-Inventar
BLA	Basolaterales Kerngebiet der Amygdala
Ca MK	Calmodulin-abhängige Kinase
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CE	Zentraler Kern der Amygdala
CGI	Clinical Global Impression Score
CREB	cAMP response element-binding protein
CS	Konditionierter Stimulus
DCS	D-Cycloserin
Depol.	Depolarisierung
DSM	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
Expo	Exposition
FDA	Food and Drug Administration
γ -GT	γ -Glutamyltranspeptidase
Glu	Glutamat
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAMA	Hamilton-Angst-Skala
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HCG	Humanes Choriongonadotropin
ICD	International Classification of Diseases

LA	Laterales Kerngebiet der Amygdala
LOCF	Last Observation Carried Forward
LTM	Long Term Memory
LTP	Long Term Potentiation
L-VGCC	Voltage-gated calcium channels
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin
MCV	Mean Cell Volume
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
mGluR	metatropen Glutamat-Rezeptor
MHCH	Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration
MI	Mobilitätsinventar
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MPV	Mean Platelet Volume
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NR 1/2 B/C	N-Methyl D-Aspartat-Rezeptor Subtyp 1/2 B/C
NS	Neutraler Stimulus
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PKA/C	Proteinkinase A/C
PMR	Progressive Muskelrelaxation
PTT	Partial Thromboplastin Time
RDW	Red Cell Distribution Width
Rho-GAP	Rho-GTPase-activating protein
RNA	Ribonukleinsäure
SSRI	Selektiver Serotonin Rückaufnahmehemmer
STM	Short Term Memory
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
US	Unkonditionierter Stimulus
VT	Verhaltenstherapie
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In der vorliegenden Doktorarbeit wird ein neuer Weg in der Behandlung von Angststörungen beschrieben. Dieser neuartige Ansatz nützt die Erkenntnisse, die in den letzten Jahren über die neurobiologischen Grundlagen des Lernens gewonnen wurden, und übersetzt sie in die klinische Praxis. An der Schnittstelle zwischen Forschung und Behandlung stehend, ist diese Arbeit ein kleiner Schritt auf einem Weg, an dessen Ende eine weitaus effektivere Therapie der Angststörungen stehen könnte, als sie heute möglich ist.

1.1 Agoraphobie und Panikstörung

1.1.1 Definition

Angststörungen gehören neben affektiven und substanzgebundenen Störungen zu den häufigsten psychiatrischen Krankheiten in den USA (Kessler et al. 2005) und vielen anderen Ländern. Die Panikstörung mit Agoraphobie (ICD-10: Agoraphobie mit Panikstörung: F40.01; DSM-IV: Panikstörung mit Agoraphobie: 300.21) hat eine Lebenszeitprävalenz von 1,1%. (Kessler et al. 2006). Frauen erkranken an einer isolierten Panikstörung doppelt, an einer Agoraphobie mit Panikstörung dreimal so häufig wie Männer (Bekker and van Mens-Verhulst 2007). Der durchschnittliche Beginn der Krankheit liegt bei einem Alter von 20 Jahren (Kessler et al. 2005)

Das DSM-IV definiert Agoraphobie als eine Angst vor Orten, an denen eine Flucht schwierig bzw. medizinische Hilfe nur schwer zugänglich sein könnte. Typische Situationen hierfür sind z.B. der Aufenthalt in einer Menschenmenge, in öffentlichen Verkehrsmitteln, das unbegleitete Verlassen des Hauses, Reisen, usw. Zur Diagnosestellung müssen mindestens zwei der gefürchteten Situationen vermieden oder nur mit großer Anstrengung durchgestanden werden. Außerdem dürfen die Angst und das Vermeidungsverhalten durch keine andere psychische Erkrankung besser erklärbar sein.

Häufig entsteht eine Agoraphobie in Verbindung mit einer Panikstörung. Diese ist nach DSM-IV definiert als wiederholtes Auftreten unerwarteter Panikattacken, aufgrund derer es zur Ausbildung einer Erwartungsangst kommt. Bei einer einzelnen Panikattacke handelt es sich um eine klar abgrenzbare Episode intensiver Angst, deren Höhepunkt nach kurzer Zeit (meist 10 bis 15 min) erreicht ist, und die von starken, als bedrohlich empfundenen Körpersymptomen begleitet wird. Typisch sind kardiale Symptome wie Herzrasen, -klopfen, -stechen, vegetative Beschwerden (Übelkeit, Schwindel, Hitze- / Kälteschübe) und Gefühle der Derealisation und Depersonalisation. Dazu kommt oft die Angst zu sterben oder verrückt zu werden. Dabei darf die Panikattacke nicht durch eine andere Ursache (Medikamente oder Drogen, andere psychiatrische Erkrankungen) erklärbar sein. Teilweise schon nach der ersten Panikattacke kommt es zur Ausbildung der Erwartungsangst („Angst vor der Angst“), einer Furcht vor der nächsten Attacke und deren Ausgang, die von den Patienten oft als quälender und einschränkender erlebt wird als die Attacken selbst. Häufig werden Situationen oder Orte, an denen schon einmal eine Panikattacke erlebt wurde, damit verknüpft. Auf diese Weise kommt es zur Verbindung mit der Agoraphobie.

Patienten mit Agoraphobie mit / ohne Panikstörung haben ein deutlich erhöhtes Risiko weitere psychiatrische Krankheiten zu entwickeln. Typische Komorbiditäten sind affektive Störungen (z.B. Depressionen), andere Angsterkrankungen und Substanzabhängigkeiten (z.B. Sedativa, Alkohol) (Kessler et al. 2006).

1.1.2 Behandlung

Es gibt zwei Therapien der ersten Wahl bei Agoraphobie mit / ohne Panikstörung. Zum einen die Behandlung mit Antidepressiva, in erster Linie SSRIs (Selektive Serotoninrückaufnahmeinhibitoren), zum anderen die Verhaltenstherapie (VT).

Die erfolgreichste Psychotherapieform setzt sich zusammen aus kognitiven Elementen zur Veränderung erlernter Denk- und Verhaltensweisen und Expositionstraining zur Überwindung des agoraphobischen Vermeidungsverhaltens (Hofmann and Smits 2008).

Berichteten Gould et al. 1995 noch von einem Behandlungserfolg bei 58% der medikamentös und 74% der psychotherapeutisch behandelten Patienten, sind es in einer Metaanalyse von 2006 (Furukawa et al.) nur noch 37% (SSRIs) bzw. 55% (VT)

Therapieresponder. Die Kombination beider Verfahren könnte neueren Studien zufolge (Furukawa et al. 2006, Barlow et al. 2000) zumindest kurz- und mittelfristig erfolgreicher als eine Monotherapie sein.

Ein neuer Ansatz in der Behandlung von Angststörungen ist die arzneimittelunterstützte Expositionstherapie, bei der durch geeignete Substanzen der Lerneffekt der Exposition verstärkt werden soll (siehe dazu Ströhle 2005). Diese Medikamente wirken nicht wie die herkömmlichen Antidepressiva oder Benzodiazepine unabhängig von der Psychotherapie, indem sie etwa anxiolytisch oder stimmungsaufhellend sind. Sie wirken ausschließlich auf die emotionale Lernerfahrung, die der Patient während der Expositionstherapie gewinnt, indem sie Hirnstrukturen beeinflussen, in denen diese Gedächtnisinhalte prozessiert werden. In einigen Studien konnte bereits die Wirksamkeit des Medikamentes D-Cycloserin (DCS) bei dieser Art der Therapie von verschiedenen Angsterkrankungen gezeigt werden.

1.2 Lernen und Furchtkonditionierung

Lernen in seiner Gesamtheit ist ein vielschichtiger, äußerst komplizierter Vorgang, dessen Erforschung und Verständnis noch viel Zeit in Anspruch nehmen wird. Die Furchtkonditionierung ist nur ein kleiner Teil dessen, was die Fähigkeit zu Lernen im Ganzen ausmacht. Allerdings ist sie ein sehr grundlegender, evolutionär alter Anpassungsprozess, der auch bei niederen Tieren beobachtet werden kann. Vorteilhaft für die Forschung ist weiterhin, dass die Furchtkonditionierung relativ schnell (teilweise reicht ein Trainingszyklus) langanhaltende Gedächtnisinhalte schafft und die Furchtreaktionen (wie Zittern, Änderung der Herzfrequenz und des Blutdruckes) einfach und zuverlässig zu messen sind. Außerdem sind die Versuchsprozeduren bei der Furchtkonditionierung von Labortieren sehr gut vom Forscher zu kontrollieren.

Furchtkonditionierung und das Erlernen von Angst, wie sie bei den unterschiedlichen Angststörungen, inklusive der Agoraphobie vorkommt, sind sehr gut vergleichbar und beruhen auf gleichartigen Mechanismen. Ebenso entsprechen die Vorgänge bei der Extinktion, dem Verlernen konditionierter Furcht, denen bei der Expositionsbehandlung der Agoraphobie (Norberg et al. 2008).

In den folgenden Kapiteln werden die lernpsychologischen und molekularen Grundlagen dieser Lernprozesse dargestellt, um zu zeigen, wie das Medikament D-Cycloserin die Therapie der Agoraphobie unterstützen kann.

Lernpsychologisch kann die Furchtkonditionierung in die drei Phasen Akquisition, Rekonsolidierung und Extinktion unterteilt werden.

1.2.1 Akquisition

Während der Konditionierung werden vormals neutrale Umgebungsreize (NS = neutraler Stimulus; Reiz, der zu keiner bestimmten Reaktion führt) durch Assoziation mit einem unangenehmen Erlebnis (US = unconditionierter Stimulus; Reiz, der ohne vorheriges Lernen eine Reaktion auslöst) zu konditionierten Reizen (CS = konditionierter Stimulus; ursprünglich neutraler Reiz, der aufgrund einer Kopplung mit einem US zu einer gelernten Reaktion führt) verknüpft, die in der Folge konditionierte Furchtreaktionen auslösen (Klassische Konditionierung) (Pavlov 1927).

Übertragen auf die Agoraphobie kann es sich dabei zum Beispiel um eine unerwartete Panikattacke handeln, die etwa in einer U-Bahn auftritt. Schon das einmalige Erleben einer solchen Attacke kann dazu führen, dass U-Bahnfahrten mit starker Angst vor einer weiteren Attacke verknüpft und dies in Zukunft vermieden wird.

1.2.2 Rekonsolidierung

Die so entstandenen Gedächtnisinhalte sind jedoch nicht permanent stabil, bei Konfrontation mit dem konditionierten Hinweisreiz (CS) wird der Gedächtnisinhalt aufgerufen und gerät dabei in einem instabilen Zustand. Abhängig vom Erleben / Verhalten in dieser Situation kann er in der Folge rekonsolidiert (erneut und eventuell stärker abgespeichert) oder extinguiert (ausgelöscht) werden (Nader 2003).

Bei agoraphobischen Patienten wird jede weitere Panikattacke in der U-Bahn zu einer Verstärkung der Angst vor diesem Ort führen (und damit wie in einem Teufelskreis auch die Wahrscheinlichkeit für eine weitere Attacke erhöhen).

1.2.3 Extinktion

Wird dagegen der konditionierte Reiz wiederholt oder über eine lange Dauer dargeboten, ohne dass ihm ein aversives Ereignis folgt, so kommt es auf Grund von Habituation (Gewöhnung, Neubewertung des CS als nicht unangenehm) zur Extinktion. Dieser Prozess basiert entgegen seiner Bezeichnung nicht auf dem Zerfall der konditionierten Verbindung, sondern auf Neulernen, d.h. dem Knüpfen zusätzlicher Verbindungen (Myers and Davis 2002). Die CS-US-Verknüpfung kann durchaus sehr lange Zeit (über Jahre) stabil bleiben (McAllister et al. 1986). Extinktion ist vielmehr ein eigenständiger, aktiver Lernprozess, der nicht die bestehende CS-US-Assoziation auslöscht, sondern neue, inhibitorische Verknüpfungen zwischen dem konditionierten und dem aversiven Stimulus aufbaut. Abbildung 1.1 zeigt, dass die Stärke dieser beiden miteinander konkurrierenden Gedächtnisspuren auf der Verhaltensebene die Intensität der konditionierten Furchtreaktion bestimmt (Quirk et al. 2006).

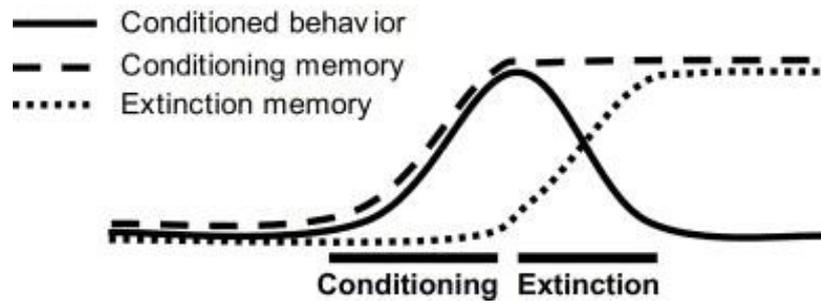


Abbildung 1.1: Die Stärke von konditionierter und extingrierter Furcht bestimmt das Verhalten (nach Quirk et al. 2006)

Dass tatsächlich ein einzelner CS sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Vorgänge gleichzeitig auslösen kann, wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen (z.B. Barnet and Miller 1996).

Bei der Expositionstherapie wird genau dieser Mechanismus benutzt. Indem die Patienten in massiv angstbesetzten Situationen bleiben bis die Furcht durch Habituation ganz abgeklungen ist, entsteht eine neue, alternative Verknüpfung (wie z.B. „die U-Bahn ist nicht gefährlich“).

1.3 Lernen auf molekularer Ebene

Das Wissen um die Vorgänge auf intraneuronaler Ebene bei der Furchtkonditionierung ist stellenweise weit fortgeschritten, teilweise jedoch noch weitgehend unbekannt. Dabei wird in der Forschung wie auch in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass die biologischen Prozesse der initialen Furchtgedächtnis-Verschaltung, als auch die der Extinktions-Verschaltung, als zellulär ausreichend ähnlich angesehen werden, um verglichen werden zu können (Norberg et al. 2008). Für diese Arbeit ist die Wirkungsweise von D-Cycloserin von zentraler Bedeutung. Für die Beeinflussung von Lernprozessen ist von Relevanz, dass D-Cycloserin neben anderen Effekten die Öffnungswahrscheinlichkeit der Ionenkanäle von NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) - Rezeptoren in dem basolateralen Kerngebiet der Amygdala erhöht. Dieser Vorgang wird in den nächsten Kapiteln ausführlich dargelegt.

1.3.1 Der basolaterale Kern der Amygdala

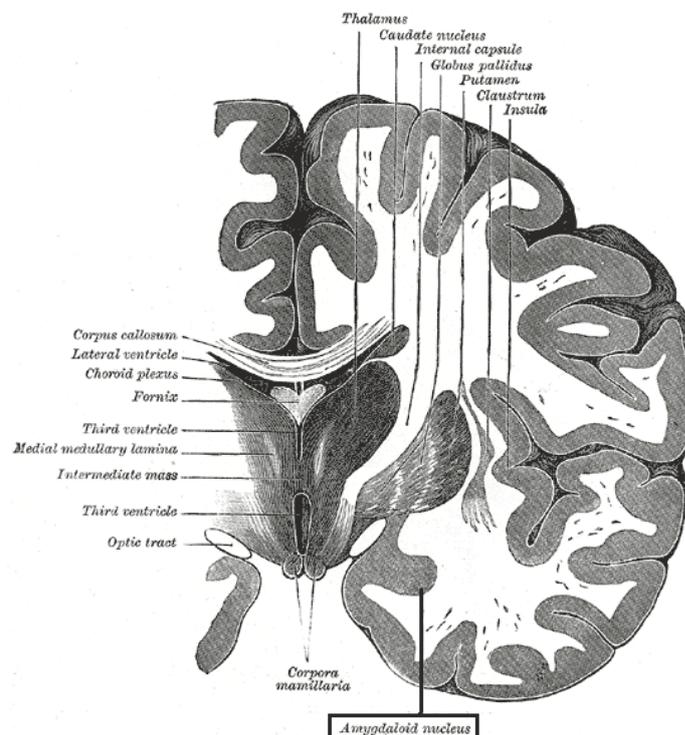


Abbildung 1.2: Lage der Amygdala im Gehirn (nach Gray's Anatomy of the Human Body)

Die Amygdala (Corpus amygdaloideum, Mandelkern) ist ein Kerngebiet des Gehirns im medialen Teil des Temporallappens und tritt paarig auf. Sie ist ein Teil des limbischen Systems und koordiniert die Verarbeitung automatischer Furchtreaktionen (Mathew et al. 2008). Das basolaterale Kerngebiet der Amygdala (BLA) ist ein zentrales Element in der Verknüpfung aversiver CS-US-Assoziationen (Fendt and Fanselow 1999, LeDoux 2000; Maren 2001). Diese Kerne erhalten Informationen aus sämtlichen Sinnessystemen, teilweise direkt (olfaktorische Wahrnehmungen) oder über Verbindungen mit Thalamus und Großhirnrinde. Es wurde nachgewiesen, dass auditive CS (ein Ton) und nozizeptive US (elektrische Stöße) an einem einzelnen Neuron in der BLA zusammenlaufen (Romanski et al. 1993, Blair et al. 2001). Dabei handelt es sich um das neurobiologische Korrelat zur Theorie der klassischen Konditionierung, der Verknüpfung von CS und US. Von dem BLA werden Efferenzen an den zentralen Kern der Amygdala gesendet. Dieser wiederum hat Verbindungen zum Hirnstamm und hypothalamischen Bereichen, die Angstreaktionen und Defensivverhalten, sowie die dazugehörigen autonomen und endokrinen Funktionen steuern. Abbildung 1.3 zeigt einen Überblick über die Verschaltung in der Amygdala.

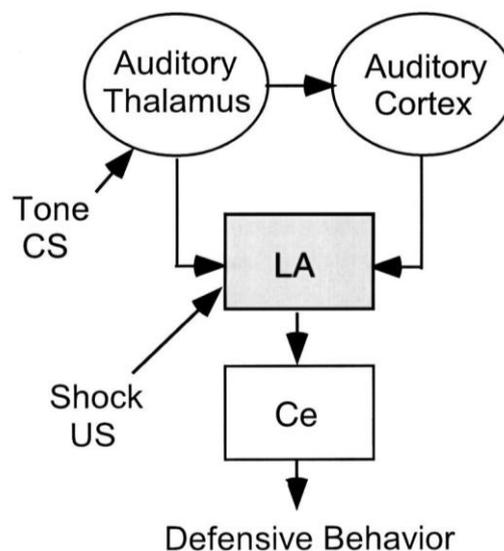


Abbildung 1.3: Amygdaläre Verschaltung: BLA - Neuronen ermöglichen es auditiven Reizen defensives Verhalten auszulösen. Während der Furchtkonditionierung erreichen die Information über den CS, hier ein Ton, das basolaterale Kerngebiet über thalamische und kortikale Verbindungen, und werden dort mit dem US (Elektroschock) verschaltet. (nach Blair et al. 2001)

In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass Schäden oder pharmakologische Manipulationen an diesem System die Konditionierung und Extinktion von Furcht verhindern (LeDoux et al. 1990, Davis et al. 1998).

Wie allgemein beim Lernen gibt es für die Extinktion eines konditionierten Gedächtnisinhaltes keinen eindeutig bestimmbar Ort, an dem diese Erinnerung abgelegt, gespeichert wird. Eine Vielzahl verschiedener Hirnstrukturen wie Hippocampus, sensorischer Cortex und infralimbischer präfrontaler Cortex sind in die Extinktion involviert und mit der Amygdala verschaltet (siehe dazu Quirk and Mueller 2008). Durch Experimente, bei denen die funktionelle Magnetresonanztomographie eingesetzt wird, zeigt sich, dass etwa der ventrale mediale präfrontale Cortex direkt mit der Amygdala verbunden ist und während der Extinktion hemmend auf sie wirken kann, während der dorsolaterale präfrontale Cortex ebenfalls die Aktivität der Amygdala beeinflussen kann, ohne dass eine direkte anatomische Verbindung zwischen beiden Strukturen besteht (Delgado et al. 2009). So unklar heute noch die konkrete Rolle der einzelnen Hirnstrukturen und deren Zusammenspiel für die Extinktion ist, so belegt doch eine überzeugende Anzahl an Arbeiten die zentrale Bedeutung der Amygdala für den Extinktionsprozess (z.B. Falls et al. 1992, Lee et al 2006).

1.3.2 Long-Term Potentiation

Dass dem Lernen eine Veränderung in der Effektivität synaptischer Verbindungen zugrunde liegt, gilt heute als gesichert. Long-Term Potentiation (LTP, Langzeit-Verstärkung) ist, 30 Jahre nach ihrer Entdeckung, das am besten untersuchte und einzig verbliebene Erklärungsmodell für dieses Phänomen (Martin et al. 2000). In zahlreichen Experimenten konnte gezeigt werden, dass pharmakologische und molekulare Manipulationen, die die Long-Term Potentiation blockieren, ebenfalls die Akquisition bzw. Extinktion von furchtkonditionierten Gedächtnisinhalten verhindern (z.B. Bauer et al. 2002, Goosens et al. 2004). Dies wird als starker Hinweis gewertet, dass die Furchtkonditionierung in der Amygdala LTP-abhängig ist.

Lange Zeit war die Long-Term Potentiation ein theoretisches Modell für die synaptische Plastizität. In Gehirnschnitten, dann auch in lebenden Tieren konnte beobachtet werden, dass bei gleichzeitiger Depolarisierung der prä- und postsynaptischen Neuronen

Umbauvorgänge in diesen stattfinden und es zu einer Verstärkung der synaptischen Übertragung kommt (Bliss und Lomo 1973). Die Erregung der Nervenzellen geschieht dabei über starke tetanische, hochfrequente Stromimpulse an dem präsynaptischen Neuron (tetanus protocol, siehe dazu Abbildung 1.4) oder über Stromimpulse an der präsynaptischen Zelle bei gleichzeitiger Depolarisierung des postsynaptischen Neurons durch Injektionen (pairing protocol).

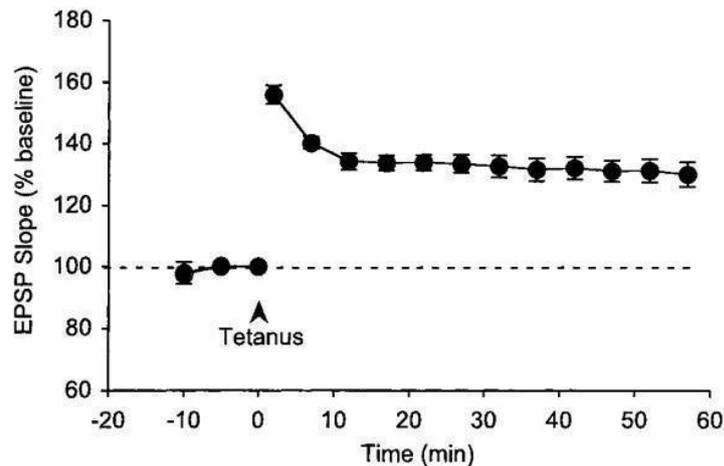


Abbildung 1.4: Long-Term Potentiation in vivo im Gyrus Dentatus der Ratte: Verstärkte synaptische Antwort (erhöhtes exzitatorisches postsynaptisches Potential, EPSP) nach Tetanisierung (nach Martin et al. 2000)

LTP konnte in vielen Hirnstrukturen ausgelöst werden und an manchen Synapsen konnten zwei Schlüsseleigenschaften beobachtet werden, die mit der Theorie der synaptischen Plastizität von Hebb (siehe Kapitel 1.3.3) übereinstimmen. Erstens ist LTP an manchen Synapsen assoziativ; das heißt, das Zusammentreffen eines stark und eines schwach depolarisierenden Reizes führt dazu, dass die depolarisierende Wirkung des schwachen Reizes in Zukunft verstärkt ist (Levy and Steward 1979). Zweitens ist diese Form der LTP synapsenspezifisch, es tritt nur an aktiven (depolarisierten), nicht an inaktiven präsynaptischen Afferenzen zur postsynaptischen Zelle auf (Andersen et al. 1977). LTP mit diesen beiden Eigenschaften wird auch als assoziative oder Hebbsche LTP bezeichnet. Hebbsche LTP ist das führende Modell zur Entstehung assoziativen Gedächtnisinhaltes.

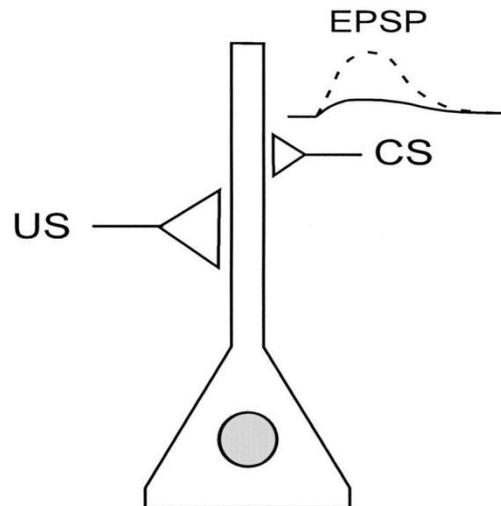


Abbildung 1.5: Assoziative Long-Term Potentiation. Das vom CS allein ausgelöste EPSP ist schwach (geschlossene Linie), nach der zeitgleichen Aktivierung mit dem US deutlich stärker (gestrichelte Linie). (nach Blair et al. 2001)

Abbildung 1.5 zeigt eine schematische Darstellung des Effektes von LTP bei der Furchtkonditionierung: An einem intraamygdalären Neuron konvergieren die Signalwege des CS (zum Beispiel ein Ton) und des US (etwa ein elektrischer Schock). Die geringe Stärke der synaptischen Übertragung des CS alleine führt am beobachteten Neuron zu einer schwachen Antwort, das heißt das gemessene EPSP (exzitatorisches postsynaptisches Potential) ist niedrig, bedingt durch wenig Transmitterausschüttung und / oder wenigen Rezeptoren in der postsynaptischen Membran. Die Intensität des EPSP führt nur zu einer lokalen Depolarisierung, nicht zu einem Aktionspotential. Der US alleine hingegen führt zu einer vollständigen Depolarisation der gesamten Zelle. Werden beide Reize im Sinne eines furchtkonditionierenden Paradigmas zeitnah gegeben, kann folgende Veränderung beobachtet werden: Der CS alleine führt nun zu einem deutlich stärkeren EPSP in dem Neuron, das stark genug sein kann, um ein Aktionspotential auszulösen. Damit hat der CS die Fähigkeit gewonnen, auch in Abwesenheit des US weitergeleitet zu werden und damit im weiteren Verlauf Furchtreaktionen auszulösen, die zuvor dem US vorbehalten waren.

1.3.3 Synaptische Plastizität

Das Modell der „synaptischen Plastizität“ wurde 1949 von Hebb postuliert und gilt heute als neurobiologische Korrelat zum assoziativen Lernen. Es besagt, dass wenn zwei miteinander verbundene Nervenzellen sich zur selben Zeit entladen (sie also Information weiterleiten) die synaptische Verbindung zwischen ihnen gestärkt wird.

Genau dies geschieht bei der Furchtkonditionierung in der BLA: CS und US treffen an einem Neuron aufeinander. Eine Nervenzelle wird durch den CS nur schwach, zur nahezu selben Zeit jedoch von dem US stark aktiviert und dadurch werden Synapsen, welche den CS weiterleiten, verstärkt. Dies konnte in mehreren Studien belegt werden (z.B. Quirk et al. 1995 und 1997). Die gestärkte synaptische Verbindung kann dadurch die Fähigkeit erlangen, auch in Abwesenheit des US Furchtreaktionen hervorzurufen.

Die synaptische Plastizität beruht dabei primär auf dem Einstrom von Kalzium (Ca^{2+}) in die postsynaptische Zelle, wie in Abbildung 1.6 dargestellt. Während AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure)-Rezeptoren für die Änderung des Membranpotentials wesentlich sind, ist ihre Leitfähigkeit für Ca^{2+} -Ionen gering. Der Kalziumeinstrom geschieht durch L-VGCC-Kanäle (voltage-gated calcium channels – spannungsgesteuerte Kalziumkanäle) und NMDA-Rezeptoren. Die letzteren sind der Wirkungsort des Medikaments D-Cycloserin. Deshalb wird auf sie in Kapitel 1.4 näher eingegangen.

Die Bedeutung für und die Fähigkeit zur Initiation synaptischer Veränderungen konnte sowohl für NMDA-Rezeptoren und L-VGCCs, als auch für einen weiteren Kanaltyp, die metatropen Glutamat-Rezeptoren (mGluRs) in Experimenten gezeigt werden. Erste Ansätze zum Verständnis des komplexen Zusammenwirkens dieser Kanäle in vivo zeigen die Reviews von Blair et al. 2001 und Rodrigues et al. 2004. Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration führt dann zu einer Kaskade weiterer Prozesse innerhalb der Zelle, aus denen die Verstärkung der synaptischen Verschaltung resultiert.

Wichtige durch Ca^{2+} aktivierte Proteine, deren Bedeutung für den Lernprozess jeweils durch ihre gezielte pharmakologische Hemmung gezeigt wurde, sind zum Beispiel die Calmodulin-abhängige Kinase (CaMK), die Proteinkinasen A (PKA) und C (PKC) und die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK). Über diese Signalwege kommt es dann

zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie CREB (cAMP response element-binding protein) und in Folge zu Veränderungen in der RNA- und Proteinsynthese des Neurons (siehe dazu Maren 2001). Letztendlich führt dies zu strukturellen Umbauvorgängen an der Zelle und den betroffenen Synapsen. Studien zeigen, dass die Ausbildung des Furchtgedächtnisses von Proteinsynthesevorgängen (dem Aufbau von Makromolekülen und Veränderungen der Zellstruktur) in den Neuronen abhängig ist (Rodrigues et al. 2004) und durch die Gabe von Proteinsyntheseinhibitoren blockiert werden kann.

Für hippocampale und kortikale Pyramidenneurone konnte gezeigt werden, dass die Stärkung der synaptischen Verbindung unter anderem durch einen verstärkten Einbau von AMPA-Rezeptoren geschieht. Dies führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der postsynaptischen Zelle bei gleichbleibender Transmitterausschüttung an der Präsynapse (Liao et al. 1995). Gleichzeitig liefert auch diese Beobachtung eine Erklärung dafür, dass nach der Furchtkonditionierung der CS alleine die Möglichkeit erhält, Aktionspotentiale auszulösen.

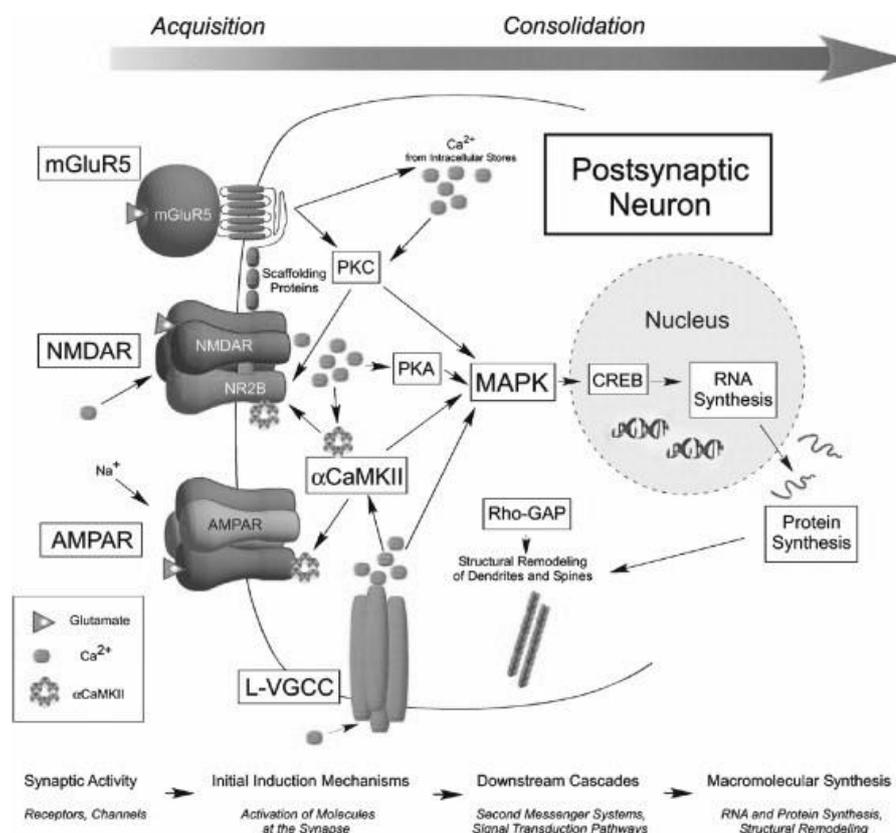


Abbildung 1.6: Molekulare Mechanismen des Lernens in der Amygdala (nach Rodrigues et al. 2004)

1.4 Die Rolle von NMDA-Rezeptoren beim Lernen

Wie im letzten Kapitel beschrieben, beruht Lernen auf einer Stärkung der intensiver benutzten synaptischen Verbindungen. Dafür ist es wesentlich, dass der Körper über eine Möglichkeit verfügt zu differenzieren, welche Stellen im Gehirn erhöhte Aktivität zeigen und welche nicht. Die BLA ist reich an NMDA-Rezeptoren (NMDA-Rs). Postsynaptische glutamaterge NMDA-Rs in der BLA sind sowohl für die Akquisition als auch Extinktion der Furchtkonditionierung notwendig (Fanselow 1999, Davis 2002). Die intrazellulären Prozesse, die während und nach der Furchtkonditionierung/Akquisition ablaufen, sind relativ gut bekannt. Wegen ihrer Vergleichbarkeit (siehe Norberg et al. 2008) und einiger weniger spezifischer Forschungsergebnisse (z.B. Quirk and Müller 2008) geht man davon aus, dass während der Extinktion ähnliche Vorgänge auftreten.

Die wesentliche Besonderheit von NMDA-Rezeptoren ist, dass sie nur bei gleichzeitiger prä- und postsynaptischer Depolarisierung öffnen (Mayer et al. 1984, Nowak et al. 1984). Sie gelten deshalb als wesentliche Koinzidenzdetektoren von US und CS (Riedel et al. 2003). Für die Öffnung des Ionenkanals eines NMDA-Rezeptors müssen zum einen Glutamat und Glycin an den Rezeptor gebunden sein. Zum anderen ist er spannungsabhängig, bei Ruhemembranpotential ist der Kanal durch ein Magnesium-Ion (Mg^{2+}) blockiert, das erst bei Depolarisierung den Kanal freigibt.

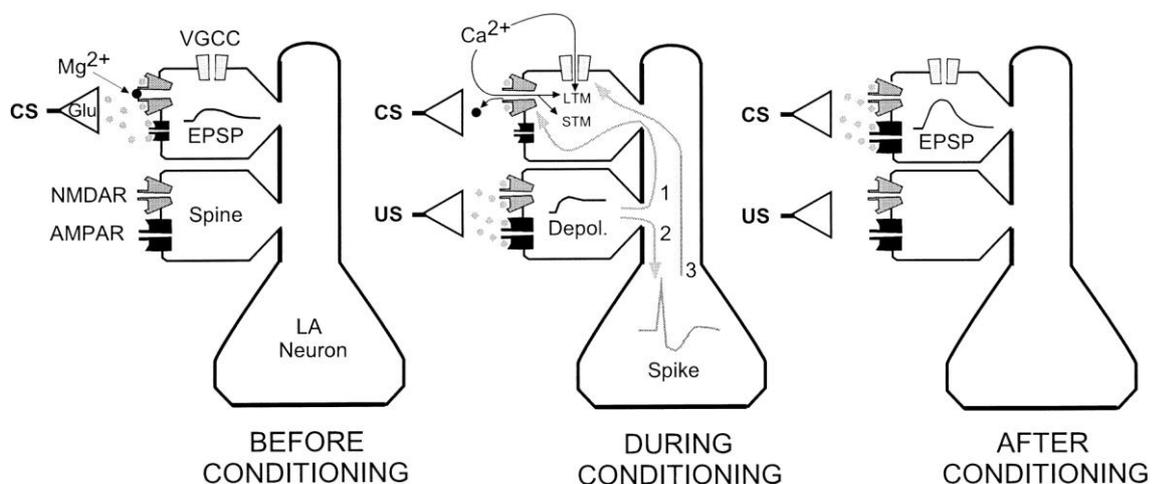


Abbildung 1.7: NMDA-Rezeptoren als Koinzidenzdetektoren (nach Blair et al 2001)

In Abbildung 1.7 ist die Funktionsweise der amygdalären NMDA-Rezeptoren dargestellt: Vor der Konditionierung führt die durch den CS ausgelöste Transmitterausschüttung der Präsynapse an dem Dendrit der Postsynapse zu einem lokal begrenzten, niederschweligen EPSP aufgrund des Ionenflusses durch die dortigen AMPA-Rezeptoren. An die NMDA-Rezeptoren der postsynaptischen Membran bindet ebenfalls Glutamat, es kommt jedoch nicht zu einem Kalziumeinstrom durch die NMDA-Rezeptoren, da deren Ionenkanäle durch Magnesium blockiert sind.

Während der Konditionierung wird die gesamte Zelle durch den US depolarisiert. Die Erregung erreicht ebenfalls den Dendriten, der den CS überträgt. Das positive Membranpotential führt dazu, dass Magnesium aus dem NMDA-Rezeptorkanal entfernt wird. Kommt es an diesem Dendriten nun zeitnah durch Verschaltung des CS zu einer Glutamatfreisetzung aus der Präsynapse, sind die beiden für die NMDA-Rezeptorkanalöffnung notwendigen Bedingungen erfüllt. Der nun folgende massive Einstrom von Kalzium in die Zelle führt zu den in Kapitel 1.3.3 dargestellten Mechanismen synaptischer Plastizität. In Folge dessen ist nach der Konditionierung das vom CS allein ausgelöste EPSP deutlich erhöht, eventuell so stark, dass es zu einer kompletten Depolarisierung der Zelle führt.

Diese Erkenntnisse unterstützend, zeigen Studien, dass intraamygdaläre Infusionen von NMDA-Rezeptor-Antagonisten das Lernen von konditionierter Furcht blockieren (Campeau et al. 1992, Rodrigues et al. 2001, Goosens and Maren 2004).

Der Lernprozess besteht dabei in einer Stärkung der synaptischen Verknüpfung zwischen sensorischen Pfaden, die die Hinweisreize verarbeiten, und Neuronen, die die Furchtreaktionen modulieren. Auch der Prozess der Extinktion beruht sehr wahrscheinlich auf Neulernen, dem Knüpfen inhibitorischer Verbindungen in dem Furchtreaktionen verarbeitenden System. Auch an diesem Umlernprozess sind amygdaläre NMDA-Rezeptoren maßgeblich beteiligt (Myers und Davis 2002).

1.5 Die Wirkung von D-Cycloserin

D-Cycloserin (DCS) ist ein seit über 50 Jahren bekanntes, heute in Europa kaum noch genutztes Tuberkulose-Reserveantibiotikum. Die Nebenwirkungen bei der Tuberkulosebehandlung gaben erste Hinweise auf die zentralnervöse Wirksamkeit von DCS. Im Gehirn wirkt DCS als partieller Agonist an glutamatergen NMDA-Rezeptoren z.B. in der Amygdala. Es bindet an die Strychnin-insensitive, Glycin-sensitive Cobindungsstelle dieser Rezeptoren. Diese muss besetzt sein, damit der Ionenkanal öffnen kann.



Abbildung 1.8: Strukturformel von Glycin und D-Cycloserin (nach wikipedia.de)

Ist der Glycinspiegel um die Rezeptoren niedrig, erhöht DCS die Rezeptorfunktion mit etwa 60% der Effektivität von Glycin, sind die Rezeptoren mit Glycin gesättigt, reduziert DCS deren Aktivität um etwa 40-50% (Hood 1989). DCS moduliert so den Kalzium-Einstrom durch die NMDA-Rezeptoren (Davis et al. 2006) und beeinflusst damit die synaptische Plastizität dieser Neuronen. Dabei ist DCS unspezifisch. In zahlreichen Experimenten wurde nachgewiesen, dass es, je nach Versuchsanordnung, sowohl die Rekonsolidierung als auch die Extinktion von konditionierten Gedächtnisinhalten verstärkt (siehe dazu z.B. Lee et al. 2006).

Aufgrund der Komplexität der neuronalen Abläufe ist die NMDA-Aktivierung nicht der einzige von DCS hervorgerufene Effekt. So fanden etwa Mao et al. 2006 Belege dafür, dass durch D-Cycloserin in Verbindung mit Polarisierung des Neurons es zu einem Rückzug von anderen glutamatergen Rezeptoren von der Zellmembran in das Zytosol kommt. Dravid et al. veröffentlichten 2010 eine Studie, in der sie nachwiesen, dass DCS an einer Untereinheit des NMDA-Rezeptors, dem Subunit NR1/NR2C, eine stärkere Bindung als Glycin aufweist und dort zu komplexen Veränderungen, zum Beispiel der

räumlicher Umorientierung einzelner Moleküle führt. Besonders die intrazellulären, bisher wenig bekannten Prozesse, die während des Lernens ablaufen, sind aktueller Gegenstand der Forschung.

Im Gegensatz zu vollständigen Agonisten, die aufgrund der stärkeren Kalziumkonzentrationserhöhung apoptoseinduzierend und damit zelltoxisch wirken, ist D-Cycloserin sicherer anwendbar. Für die Tuberkulosebehandlung wurden Dosierungen von 0,5 bis 1g pro Tag über mehrere Tage zugelassen, für die Therapie von Angststörungen werden um den Faktor 10 niedrigere Einzel- und Gesamtdosen verwendet, so dass schwere Nebenwirkungen relativ unwahrscheinlich sind.

DCS wird nach oraler Aufnahme schnell resorbiert, maximale Blutkonzentrationen werden nach 30 bis 90 Minuten erreicht (van Berckel et al. 1997). Etwa 50% der Substanz sind nach 12 Stunden ausgeschieden. Diese beiden pharmakologischen Charakteristika lassen DCS in der Zeitspanne wirken, in der die Prozessierung des neuerlernten Gedächtnisinhaltes stattfindet.

1.6 Tierstudien

Studien haben gezeigt, dass DCS nicht anxiolytisch wirkt (Rorick-Kehn et al. 2005, Heresco-Levy et al. 2006). Einen Effekt auf das Lernverhalten zeigt sich außerdem nur bei Einzeldosisgabe vor einem Ereignis, nicht bei täglicher Gabe (Parnas et al. 2005). Die verstärkende Wirkung von DCS auf z.B. das Erlernen konditionierter Furcht lässt sich somit nur durch eine direkte Beeinflussung der synaptischen Plastizität erklären. Zahlreiche Tierstudien zeigen, dass DCS die Extinktion von konditionierter Furcht im Vergleich zu Placebogruppen signifikant fördert (Walker et al. 2002, Ledgerwood et al. 2003, Richardson et al. 2004, Lee et al. 2006, Mao et al. 2006). DCS ist dabei sowohl abhängig von der Dosis (optimal ist 15 mg/kg Körpergewicht bei Ratten) (Walker et al. 2002, Ledgerwood et al. 2003), als auch von dem Zeitraum zwischen der DCS-Gabe und dem Expositionstraining (Ledgerwood et al. 2003). Der Effekt kann nicht durch die bei Überdosierung neurotoxische Wirkung des Medikaments erklärt werden, da DCS nur in Verbindung mit Extinktionstraining wirksam ist (Ledgerwood et al. 2003). Außerdem zeigen die mit DCS behandelten Versuchstiere Zeichen generalisierter Extinktion und weniger "Reinstatement" (Rückfall in Furchtverhalten während Stresssituationen) (Ledgerwood et al. 2004 und 2005). Weiterhin zeigen die Teilversuche der oben genannten Studien, in denen den Tieren DCS direkt in die Amygdala oder den BLA injiziert wurde und die identische Ergebnisse erzielt haben, dass dort ein zentraler Ort der Wirkung von D-Cycloserin liegt.

Für die therapeutische Praxis von großer Bedeutung ist die Erkenntnis, dass die DCS-Wirkung kontextabhängig ist. Lee et al. zeigten 2006, dass D-Cycloserin die Extinktion bei mehrmaliger CS-Exposition fördert. Wird der CS dagegen nur einmal dargebracht, verstärkt es die Rekonsolidierung der konditionierten Furchtreaktion. Der Therapeut trägt also nach DCS-Gabe an seinen Patienten erhöhte Verantwortung, die Exposition erfolgreich durchzuführen, da ansonsten der negative Effekt einer misslungenen Konfrontation ebenfalls durch das Medikament verstärkt werden würde.

1.7 Klinische Studien

Bisher wurden erst wenige klinische Studien zur Wirksamkeit von DCS bei Angsterkrankungen durchgeführt.

Eine Pilotstudie mit PTSD-Patienten zeigte nur geringe, nicht-signifikante Vorteile von DCS gegenüber Placebo. In dieser Studie wurde DCS jedoch als Dauermedikation eingesetzt und keine Expositionen durchgeführt (Heresco-Levy et al. 2002). Dies kann als weiter Beleg dafür gewertet werden, dass DCS nur in Verbindung mit Exposition wirksam ist.

Studien mit Patienten mit Acrophobie (Ressler et al. 2004), sozialer Phobie (Hofmann et al. 2006 und Guastella et al. 2007) und Zwangsstörung (Kushner et al. 2007, Wilhelm et al. 2008, Chasson et al. 2010) zeigten eine signifikante Wirkung der DCS-augmentierten Expositionstherapie gegenüber Placebo plus Exposition. Storch et al. fanden 2007 in einer Studie zu Zwangsstörungen nur einen statistischen Trend der DCS-Wirkung zur Mitte der Therapie, am Ende der Behandlung hatte die Placebogruppe wieder aufgeschlossen.

Ressler et al. (2004) fanden keine Unterschiede in ihren mit 50mg oder 500mg DCS behandelten Patientengruppen. Zudem zeigte sich, dass die Gabe von D-Cycloserin nicht die Angst während der Exposition beeinflusst, die so behandelten Patienten aber besser gegenüber der Placebogruppe in der Generalisierung der Extinktion abschnitten und mehr als doppelt so viele Selbstexpositionen durchführten. Kushner et al. (2007) berichten über signifikant weniger Studienabbrüche und ebenfalls signifikant weniger zum Erreichen von Therapiezielen nötigen Expositionen der DCS-Gruppe gegenüber der Placebogruppe.

Eine Studie von Guastella et al. (2006) fand keine signifikante Wirksamkeit von D-Cycloserin bei der Therapie von Spinnenangst. Die Angst dieser Probanden vor Spinnen war zwar erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, aber nicht auf klinischen Niveau. Ebenso konnten Otto et al. 2009 keine Wirkung von DCS auf gesunde Probanden bei der Bewältigung nicht-emotionaler Lernaufgaben nachweisen. Ob DCS nur bei starken Ängsten wirkt und auf welchen Ebenen der Emotionsverarbeitung es

wirkt, ist aktueller Forschungsgegenstand (siehe dazu z.B. Delgado et al. 2008, Grillon 2009, Kuriyama et al. 2011).

Otto et al. zeigten 2009 einen signifikanten Vorteil von DCS gegenüber Placebo bei einer Studie mit Patienten mit Panikstörung mit / ohne Agoraphobie. 33 Patienten erhielten eine kurze kognitive Verhaltenstherapie (5 Termine), dabei wurden in den Sitzungen 3 bis 5 unter DCS / Placebogabe interozeptive Expositionen (z.B. durch Hyperventilation) durchgeführt.

1.8 Fragestellung der Studie

Primäres Ziel dieser Studie ist es zu zeigen, dass die D-Cycloserin augmentierte Therapie gegenüber Placebo bessere Erfolge bei der Behandlung von Patienten mit Agoraphobie und Panikstörung erzielt. Das folgende Kapitel zeigt den dafür verwendeten methodischen Ansatz.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Studie zur Überprüfung der oben genannten Fragestellung wurde zwischen Oktober 2007 und März 2010 durchgeführt. Die Studie durch das Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Studienleiter war Herr Prof. Dr. Andreas Ströhle.

44 Patienten mit der Diagnose Agoraphobie und Panikstörung wurden randomisiert und doppelblind auf die beiden Behandlungsarme (Verum- bzw. Placebogruppe) aufgeteilt. Die monozentrisch an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin, Campus Mitte durchgeführte Studie gilt als Medikamentenprüfung der Klinischen Phase II. Das externe Monitoring wurde durch das Netzwerk Koordinierungszentren für klinische Studien durchgeführt.

Abbildung 2.1 zeigt den zeitlichen Ablauf der Studie mit den 4 Zeitpunkten, an denen durch Fragebögen die Zielgrößen (PAS, MI, BAI, BDI, HAMA, HAMD) erfasst wurden.

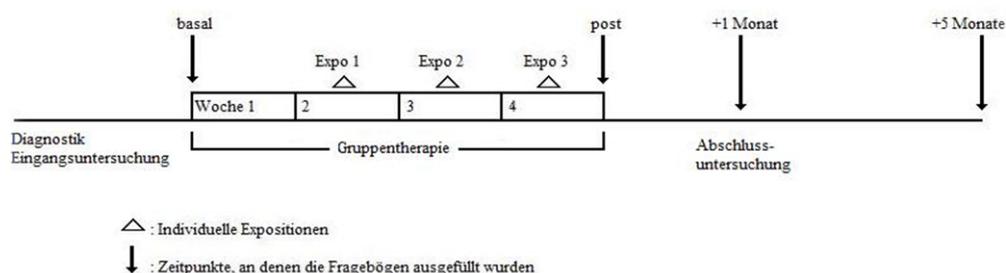


Abbildung 2.1: Zeitlicher Ablauf der Studie

2.2 Patienten

44 Patienten mit der Diagnose Agoraphobie mit Panikstörung nach DSM-IV (300.21) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Fallzahlschätzung erfolgte im Abgleich mit den bisher durchgeführten klinischen DCS-Studien und einer eigens durchgeführten Powerkalkulation.

Die Diagnosestellung erfolgte mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al. 1998). Neben Patienten aus der Spezialambulanz und den Stationen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte wurden Patienten auch über Anzeigen (siehe Abbildung 2.2) in der Tagespresse, Flyer (z.B. in Hausarztpraxen) und Plakate rekrutiert



Abbildung 2.2: Zeitungsannonce

Die Patienten wurden nach ihrem informed consent in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie vom Studienarzt untersucht und gegebenenfalls in die Studie eingeschlossen. Zur Untersuchung gehörte:

- Ausführliche Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Psychiatrische Untersuchung
- Labor (siehe Tabelle 2.1)
- EKG
- Drogenscreening
- Ggf. Schwangerschaftstest und Aufklärung über Verhütung während der Studie

Tabelle 2.1: Laborparameter der Eingangsuntersuchung

Hämatologie	Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MHCH, MCV, RDW, Erythrozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Thrombozyten, MPV, Neutrophile, Basophile, Eosinophile, Monozyten
Elektrolyte	Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid
Enzyme	GOT, GPT, γ -GT, AP
Proteine	Albumin, Gesamtprotein, CDT
Metaboliten	Bilirubin, Cholesterol, Harnstoff, Creatinin
Gerinnung	Quick, PTT
Hormone	TSH, bei weiblichen Probanden HCG
Urinstix	pH, Protein, Glukose, Ketonkörper, Bilirubin, Leukozyten, Erythrocyten, Urobilinogen, Nitrit
Drogenscreening	Amphetamine, Metamphetamine, Kokain, Cannabis, Opiate, Methadon, Benzodiazepine, Barbiturate, Tricyclische Antidepressiva, MDMA-Ecstasy

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten die in Tabelle 2.2 gezeigten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 2.2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b)	Bekannte Überreaktion nach Einnahme von D-Cycloserin
Diagnose einer Panikstörung mit Agoraphobie; Schweregrad der Erkrankung nach CGI mindestens „moderat krank“	Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
Alter: 18-75 Jahre	Akute Suizidalität
Negativer Schwangerschaftstest und sichere Verhütung während der Studie (definiert als Pearlindex <1) bei prämenopausalen Frauen	Andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, Substanzabhängigkeit, Demenz
Erreichbarkeit des Patienten (geographische Nähe) für Behandlung und Follow-Up	Epilepsie oder andere Erkrankungen des ZNS (Hirntumor, Enzephalitis)

Ausreichende Fähigkeit, sich mit dem Untersucher zu verständigen, Fragen zu beantworten und Fragebögen bzw. Skalen auszufüllen	Internistische Erkrankungen wie schwere Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Z.n. akutem Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen der Schweregrade IV oder V nach Lown, schwerwiegende Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Störungen der Hämatopoese
Kooperationsbereitschaft (Compliance) des Patienten	Schwangerschaft oder Stillzeit
	Veränderungen der Psychopharmakotherapie innerhalb der letzten 8 Wochen, bzw. Absetzen einer Vorbehandlung mit Psychopharmaka weniger als 4 Wochen vor Studienbeginn
	Kurzzeitig zurückliegende Störungen des Tag/Nacht-Rhythmus (siehe Kapitel 2.3.2)
	Störungsspezifische Psychotherapie
	Teilnahme innerhalb des letzten Monats vor Studieneinschluss oder während der Teilnahme an dieser Studie an einer anderen AMG-Studie
	mangelnde Einwilligungsfähigkeit

Insgesamt 9 der eingeschlossenen Patienten hatten weitere psychiatrische Erkrankungen. Jeweils ein Patient litt unter sozialer Phobie, einer rezidivierenden depressiven Störung, einer leichten bzw. mittelgradigen depressiven Episode, oder einer Major Depression. Zwei Probanden hatten eine Dysthymie. Zwei weitere Patienten hatten gleichzeitig zwei psychiatrische Diagnosen, der eine Dysthymie und soziale Phobie, der andere soziale Phobie und eine mittelgradige depressive Episode.

15 Patienten nahmen, unter Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, während der Therapie Psychopharmaka ein. 9 nahmen ein Antidepressivum (Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Mirtazapin, Doxepin, Opipramol oder Trimipramin), ein Patient nahm zwei Antidepressiva ein. 2 Probanden nahmen Benzodiazepine (Medazepam, Diazepam) als Bedarfsmedikation, 2 weitere je 1 Antidepressivum und ein Benzodiazepin (bei Bedarf), und ein Studienteilnehmer nahm Pregabalin ein.

2.3 Therapie

Die Verhaltenstherapie für Patienten mit Agoraphobie und / oder Panikstörung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte wurde 2003 vom Studienleiter etabliert und 2005 im Rahmen einer Diplomarbeit als effektiv beschrieben (Hoffmann 2005). Sie setzt sich aus 8 Gruppensitzungen und 3 parallel dazu stattfindenden Einzelexpositionen zusammen.

2.3.1 Gruppentherapie

Bei der durchgeführten Gruppentherapie handelte es sich um eine kognitive Verhaltenstherapie, die sich an einem Manual von Markgraf und Schneider (1990) orientiert. Die Therapie dauerte 4 Wochen mit je 2 nachmittäglichen, neunzig minütigen Therapiesitzungen pro Woche. Weitere Katamneseerhebungen folgten 1 und 5 Monate nach Ende der Therapie. Wesentliche Inhalte und Ziele der Therapiesitzungen sind in Tabelle 2.3 aufgeführt:

Tabelle 2.3: Inhalte der Gruppentherapie

Sitzung	Inhalte und Ziele
1	<p>Begrüßung, Vorstellung, Organisatorisches, Gruppenregeln, Formulierung von Therapiezielen, Definition von Agoraphobie und Panikstörung, Informationsvermittlung über „Angst“ und den „Teufelskreis der Angst“</p> <p>Ziel: Panikattacken verlaufen nach einem sich spiralförmig aufschaukelnden Muster. Der Einstieg in diese Spirale ist an mehreren Stellen möglich. Die Patienten sollen die Dynamik ihrer Attacken verstehen</p>
2	<p>Wiederholen des „Teufelskreises der Angst“ anhand persönlicher Angstverläufe und daran Aufzeigen des Vermeidungsverhaltens der Patienten, Vorbereitung auf die Einzelexpositionen</p> <p>Ziel: Die Patienten sollen erkennen, dass sie stets mit Vermeidung oder Verlassen der Situation auf ihre Angst reagieren und das Durchleben der Angst in der Exposition als neue Verhaltensalternative kennenlernen</p>
3	<p>Die körperliche Seite der Angst: Erläutern des autonomen Nervensystems und den damit verknüpften Körpersymptomen. Verhaltensexperiment Hyperventilation.</p> <p>Ziel: Die Patienten sollen die sie ängstigenden Körpersymptome als logisch erklärbare und nicht gefährliche Angstsymptome identifizieren.</p>

-
- | | |
|----------|---|
| 4 | <p>Stress und Angststörungen, Eustress vs. Distress, die Verbindung zwischen Stress und dem Teufelskreis der Angst, Identifizieren von Stressoren vor der ersten Panikattacke, Vorstellen der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobsen (PMR).</p> <p>Ziel: Stress erhöht die Vulnerabilität für Panikattacken. Die Angststörung wiederum erhöht das tägliche Stressniveau. Die Patienten sollen sich selbst (und den Beginn ihrer Krankheit) im Stressmodell wiederfinden.</p> |
| 5 | <p>Umgang mit Stress: Identifizieren, kurzfristige (z.B. PMR) und langfristige Möglichkeiten (Veränderung von Einstellungen). Grundbedürfnisse und die Entwicklung psychischer Verletzlichkeit.</p> <p>Ziel: Den Patienten einen Blick auf tief in ihnen verankerte, Stress induzierende Überzeugungen und Verhaltensweisen ermöglichen</p> |
| 6 | <p>Gedanken und Angst: Logische Fehler (wie Übergeneralisierung, Alles-oder-nichts-Denken), Mythen und Fehlinterpretationen. Entkatastrophisierungsübungen.</p> <p>Ziel: Nach Körpersymptomen und Verhalten wird den Patienten die dritte Komponente der Angst und Möglichkeiten zur Vermeidung von Angstattacken vorgestellt</p> |
| 7 | <p>Weitere Behandlungsmöglichkeiten: Erläuterung von Psychopharmakabehandlung und verschiedenen Psychotherapiekonzepten</p> <p>Ziel: Den Patienten weiterführende Hilfen vorstellen</p> |
| 8 | <p>Rückblick und Wiederholung der Inhalte, Umgang mit Rückfällen, Formulieren von kurz- und längerfristigen Zielen</p> <p>Ziel: Eine Perspektive für die Zeit nach der Therapie schaffen</p> |
-

2.3.2 In-vivo-Exposition

In den letzten drei Wochen der Gruppentherapie hatte jeder Patient pro Woche eine individuelle Exposition. Diese in-vivo-Expositionen wurden nach dem „Flooding“-Prinzip durchgeführt, d.h. die Situationen / Orte, vor denen der Patient im Vorgespräch bei Erstellung seiner persönlichen Angsthierarchie die größte Angst zu haben angab, wurden zuerst aufgesucht.

Patient und Therapeut begaben sich in die vom Patienten gefürchtete Situation und blieben solange in ihr, bis beim Patienten durch Habituation die Angst vollständig abgeklungen war. Diese Zeitspanne ist für jeden Patienten und jede Situation

unterschiedlich und kann von, im Einzelfall, wenigen Minuten bis hin zu einigen Stunden dauern. Von zentraler Bedeutung bei der Exposition ist es, wirklich bis zum vollständigen Rückgang der Furcht im angstbesetzten Kontext zu bleiben, damit dem Patienten eine emotionale Neubewertung der Situation ermöglicht wird.

Bei 26 Probanden wurde vor, während und nach den Expositionen (2 Zeitpunkte vor Beginn der Exposition; während der Exposition, wenn die maximale Angst um 2 Stufen gefallen ist; und 5 Zeitpunkte nach Ende der Exposition) Blut über eine Venenverweilkanüle abgenommen. Dies geschah für eine Begleitstudie, die den Einfluss des Stresshormonsystems auf Panikattacken explorieren sollte. Die Ergebnisse einer gleichartigen Pilotstudie, welche vor Beginn dieser Studie durchgeführt wurde, wurden von Köster et al. 2008 veröffentlicht. In dieser Publikation wurde auch gezeigt, dass die Blutentnahmen, bei denen die Probanden in der Expositionssituation blieben, sich nicht auf die Angst der Patienten oder das Therapieergebnis auswirkten. Die Teilnahme an dieser zusätzlichen Studie war den Patienten freigestellt.

Der Therapeut hatte während der Exposition folgende Aufgaben: Erstens musste er dem Patienten vermitteln, dass er überzeugt ist, dass die Angst nachlassen wird, wenn der Patient sich der Situation lange genug aussetzt und er die Angst des Patienten auch in dem meist öffentlichen Rahmen, in dem die Exposition stattfindet, aushalten und begleiten kann. Weiterhin musste er darauf achten, dass der Patient die Situation, in der er sich befindet, voll wahrnimmt, nicht vermeidet und sich nicht ablenkt und sich auf die Angst und seine Körpersymptome einlässt. Dazu ist es hilfreich, die Wahrnehmung des Patienten mit Fragen wie „Was genau an der Situation macht Ihnen Angst?“ oder „Wie reagiert Ihr Körper auf die Angst?“ zu lenken. Alle 10 bis 20 Minuten ließ der Therapeut den Patienten seine Angst auf einer Skala von 1 bis 10 einschätzen (1 entspricht dabei „keine Angst“, und 10 entspricht maximaler, unerträglicher Angst), erfragte aktuelle körperliche Symptome und Panikgedanken und hielt diese Angaben schriftlich fest.

Wichtig bei allen Gesprächen während der Exposition ist es, den Patienten nicht mehr als unvermeidbar abzulenken, und nicht auf einer Metaebene mit dem Patienten zu kommunizieren, die es ihm ermöglicht, sich selbst in der Situation zu beobachten, und so emotionalen Abstand zu sich zu gewinnen. Stieg die Furcht des Patienten auf ein für

ihn kaum noch erträgliches Maß an, half der Therapeut ihm, die Angst weiterhin auszuhalten, z.B. mit kurzem Körperkontakt (z.B. Hand auf Rücken oder Schulter legen), oder Sätzen wie „Ich kann ihre Angst wahrnehmen. Sie machen das gut, bleiben Sie in der Angst, sie wird wieder nachlassen.“, ohne den Patienten damit von der Angst abzulenken. Blieb die Angst dagegen auf einem niedrigen Niveau, lag es an dem Therapeuten, die Angst zu steigern. Tabelle 2.4 zeigt das dazu verwendete vierstufige Schema am Beispiel einer Exposition in der U-Bahn.

Tabelle 2.4: Möglichkeiten der Angstprovokation während Exposition

Stufe	Maßnahme	Durchführung
1	Beschreiben der Situation	Sicherstellen, dass der Patient die Situation voll wahrnimmt, z.B.: „Jetzt schließen sich die U-Bahn-Türen, sie können nicht mehr hinaus.“ oder „Blicken sie sich um. Wie viele Menschen sind etwa im Abteil?“
2	Katastrophengedanken	Typische Panikgedanken des Patienten äußern, wie z.B. „Stellen sie sich vor, dass die Bahn mitten auf der Strecke stehen bleibt. Dass die Luft im Zug immer wärmer und verbraucher wird.“
3	Verlassen des Patienten	Bejaht der Patient, dass die Anwesenheit des Therapeuten ihm Sicherheit verschafft, ankündigen, ihn alleine zu lassen. Ihm mitteilen, dass man ihn wieder aufsuchen wird, aber nicht sagen wann; z.B. ins nächste Abteil wechseln, und nach 5 bis 10 min wieder zurückkommen.
4	Hyperventilation	Interozeptive Übung. Etwa zweiminütige Hyperventilation verursacht beim Patienten Symptome, die er aus Panikattacken kennt und somit Angst verursachen.

2.4 Prüfmedikament

Als Prüfmedikation wurde D-Cycloserin in 3 Einzeldosen á 50 mg pro Patient verabreicht. Die Dosis wurde aufgrund der vorhandenen Studienlage gewählt. So haben vergleichbare Studien zu Agoraphobie / Höhenangst (Ressler 2004) und Sozialer Phobie (Hofmann 2006) die Wirksamkeit dieser Dosierung belegt.

Das Risiko einer UAW konnte als sehr gering eingeschätzt werden, da die verwendete Dosis um den Faktor 10 niedriger war, als die für die Tuberkulosebehandlung übliche tägliche Dosis. Eine Akkumulation war aufgrund der zeitlichen Abstände zwischen den 3 Einzeldosen nicht zu erwarten. Die Notfallberatung sowie Notfallversorgung war durch die Notaufnahme der Charité gewährleistet

2.4.1 Pharmazeutische Eigenschaften

Tabelle 2.5 zeigt einen Überblick über die wesentlichen Eigenschaften von DCS, wie sie in der Fachinformation des Herstellers angegeben werden.

Tabelle 2.5: Charakteristika von D-Cycloserin gemäß Fachinformation von Eli Lilly, USA

Summenformel	$C_3H_6N_2O_2$
Zugelassen für Indikationen	Pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen Cycloserin • Epilepsie • Depressionen, Psychosen • Schwere Niereninsuffizienz • exzessiver Alkoholkonsum
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • allergische Dermatitis • ZNS-Toxizität (Anfälle, Psychose, Somnolenz, Depression, Verwirrung, Hyperreflexie, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, Paresen, Dysarthrie) • kongestives Herzversagen bei Dosierungen von 1-1,5 g • Anstieg der Transaminasen insbesondere bei vorbestehender Leberschädigung

Überdosierung	Durch die kontrollierte Abgabe der Substanz entfällt das Risiko einer Intoxikation während der Studie
Wechselwirkungen	Neurotoxische Effekte werden durch Alkohol und die Gabe von Ethionamid oder Isoniazid potenziert
Schwangerschaft und Stillen	Schwangerschaftsrisikoklasse nach FDA: C (Tierstudien zeigen Risiken für den Fötus, die therapeutischen Vorteile sind jedoch unter Umständen höher zu bewerten) DCS sollte stillenden Frauen nicht verabreicht werden, Einzelfallentscheidung für DCS und gegen Stillen möglich
Absorption	Sofortige Absorption nach oraler Aufnahme, maximale Blutkonzentration nach 4 bis 8 Stunden
Exkretion	Nach 12 h sind circa 50% des Medikaments eliminiert Etwa 65% einer Einzeldosis DCS sind nach 72 h über den Urin ausgeschieden, die verbliebenen 35% werden zu unbekanntem Substanzen metabolisiert.

2.4.2 Herstellung und Verabreichung

Im Handel war DCS nicht in der benötigten Dosierung erhältlich. Deshalb wurde sowohl das Studienmedikament wie auch das Placebo von der Krankenhausapotheke der Charité, Campus Virchow Klinikum zubereitet. Ausgangsmaterial für die Studienmedikation war: Seromycin® Kapseln 250 mg (Import aus USA, Fa. Lilly), Hartgelatinekapseln mit 250 mg D-Cycloserin und Hilfsstoffen (u.a. Titanoxid, Eisenoxide, Farbstoffe). Daraus wurden Kapseln mit 50 mg D-Cycloserin (Pulvermischung aus dem Inhalt der SeromycinP®-Kapseln gemischt mit Kapselfüllstoff DAC 2001 NRF) angefertigt. Für das Placebo wurden Kapseln mit dem Füllstoff DAC 2001 NRF zubereitet. Je 4 Kapseln Verum oder Placebo wurden in eine Kapselbox mit Originalitätsverschluss der Firma Iphas verpackt. Die Verblindung und Etikettierung der Medikation erfolgte ebenfalls durch die Apotheke der Charité Campus Virchow Klinikum.

Die Patienten nahmen jeweils eine Stunde vor jeder ihrer drei Expositionstherapien eine Tablette DCS oder Placebo ein. Die Compliance war durch Anwesenheit des Therapeuten während der oralen Einnahme gesichert.

Als Abbruchkriterien für die Medikamentengabe wurden schwere unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen oder der Widerruf der Einverständniserklärung definiert.

2.5 Fragebögen

Zur Erfassung einer eventuellen Veränderung der Krankheitsstärke bzw. -wahrnehmung der Patienten wurden von diesen an vier Terminen standardisierte Fragebögen ausgefüllt. Die Zeitpunkte waren:

- vor Beginn der Therapie (basal)
- am Ende der Therapie (post)
- einen Monat nach Ende der Therapie (+1)
- fünf Monate nach Ende der Therapie (+5)

Dabei waren die äußeren Rahmenbedingungen stets identisch. Verwendet wurden die Panik- und Agoraphobieskala, das Mobilitätsinventar, das Beck Angst- und Depressionsinventar sowie die Hamilton Angst- und Depressions-Skala.

Die Panik- und Agoraphobieskala (PAS) wurde als Skala zur Therapieeffizienzüberwachung der Agoraphobie und/ oder Panikstörung bei psychotherapeutischer oder psychopharmakologischer Behandlung entwickelt. Sie besteht aus 13 Items, die zu 5 Subskalen zusammengefasst werden sowie einem Zusatzitem (unerwartete vs. erwartete Panikattacken). Die 5 Subskalen umfassen die Bereiche Panikattacken, agoraphobe Vermeidung, antizipatorische Angst, Einschränkungen im täglichen Leben sowie Gesundheitsorgen (Befürchtung körperlicher Schäden bzw. Befürchtung einer organischen Ursache). Diese Subskalen können getrennt ausgewertet werden. Die Gesamtpunktzahl wird durch Addition aller Itemwerte errechnet und dient der Schweregradbestimmung. Die Korrelation der Selbstbeurteilung per PAS mit CGI liegt bei $r=0.76$. Die PAS ist eine valide, reliable und international verwendete Skala zur Schweregradeinschätzung bei Patienten mit Panikstörung und / oder Agoraphobie. In zahlreichen Therapiestudien ist auch die Veränderungssensitivität dieser Skala beschrieben worden (Bandelow et al. 1995).

Das Mobilitätsinventar (MI) ist speziell auf die Erfassung agoraphoben Vermeidungsverhaltens zugeschnitten. Es erfragt das Ausmaß, in dem 28 agoraphobierelevante Situationen vermieden werden, aufgeteilt in 2 Skalen, Mobilität

alleine und Mobilität in Begleitung. Das MI ist geeignet zur Diagnostik, Therapieplanung und zu Abschätzung des Therapieerfolges (Chambless et al. 1985).

Mit dem Beck Angst-Inventar (BAI) werden klinisch relevante Ängste exploriert. Dabei werden sowohl Körpersymptome wie Schwindel und Magenbeschwerden als auch Empfindungen wie Angst vor Kontrollverlust oder Schwächegefühl erfragt. Die 21 Items des BAI lehnen sich eng an die Symptomlisten des DSM-IV für Panikstörung und generalisierte Angst an. Das BAI ist ein international anerkanntes Diagnoseinstrument (Beck und Steer 1993).

Das Beck Depressions-Inventar besteht ebenfalls aus 21 Fragen, mit denen Symptome von Depressionen erkannt werden können (z.B. Traurigkeit, soziale Isolation, Schuldgefühle, Ermüdbarkeit und Suizidimpulse). Das Beck-Depressions-Inventar gilt als die weltweit am häufigsten verwendete Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung depressiver Symptomatik. Gerade weil kontrovers diskutiert, wurde ihre Eignung zur Differential- und Verlaufsbeurteilung von Depressionen vielfach belegt, wie in einem Review von Richter et al. (1998) gezeigt wird.

Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) und die Hamilton-Angst-Skala (HAMA) sind halbstrukturierte Interviews, die von Max Hamilton 1960 (HAMD) beziehungsweise 1959 (HAMA) entwickelt wurden. Sie werden zur Erfassung des Schweregrades einer Depression oder Angsterkrankung verwendet, indem sie typische Symptome wie Schuldgefühle und Schlafstörungen (HAMD) oder Anspannung und Atemschwierigkeiten (HAMA) abfragen. Beide Skalen werden heute noch weltweit verwendet.

2.6 Hypothesen und Statistische Analyse

Primäres Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass die D-Cycloserin augmentierte Therapie gegenüber der nur mit Placeboeinnahme verbundenen Therapie bessere Erfolge erzielt. Folgende Hypothesen wurden daher formuliert:

H_0 : Es gibt keinen Unterschied zwischen dem Effekt einer Expositionsbehandlung mit D-Cycloserin und Placebo.

H_1 : Es gibt einen Unterschied zwischen dem Effekt einer Expositionsbehandlung mit D-Cycloserin und Placebo.

Um einen eventuellen Unterschied im Therapieerfolg zwischen der DCS- und der Kontrollgruppe überprüfen zu können, wurden die Fragebögen (PAS, MI, BAI, BDI, HAMA und HAMD) mithilfe einer ANCOVA (Kovarianzanalyse) inklusive post-hocs Tests (univariate ANCOVAs) verglichen.

Es handelte sich dabei um eine 2 (Gruppe: DCS, Placebo) x 3 (Zeit: post, +1 und +5 Monate) – ANCOVA. „Gruppe“ war dabei der between-subject-Faktor, „Zeit“ der within-subject-Faktor. Kovariate war (auch bei den post-hoc-Tests) der Zeitpunkt basal.

Die Kovarianzanalyse wurde gewählt, um den Hauptgegenstand der Arbeit, den Medikamenteneffekt, ohne Beeinflussung durch schon zu Beginn der Studie vorliegende Gruppenunterschiede messen zu können.

Die Hypothesen wurden mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ getestet. Ein statistischer Trend wurde bei $0,05 < p < 0,1$ angenommen. Bei allen ANCOVA-Analysen wurde der Mauchly-Test für Sphärizität durchgeführt. War hier $p < 0,10$ wurde die Sphärizität nicht angenommen und eine Adjustierung der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser angewendet. Die Subskalen (von PAS und HAMA) wurden nur explorativ überprüft und nicht Bonferroni-korrigiert.

Weiterhin wurde in dreifaktorieller Analyse der Einfluss der Schwere der Erkrankung untersucht. Als Maß für die Schwere der Erkrankung wurde dabei die Gesamtpunktzahl der PAS zum Zeitpunkt basal verwendet, da dieser im Gegensatz zum CGI beobachterunabhängig ist. Die Gruppen (DCS/Placebo) wurden dazu durch einen

Mediansplit der PAS-Baseline-Werte noch einmal unterteilt, so dass daraus eine 2 (Gruppe) x 2 (PAS-Baseline hoch/tief) x 3 (Zeit) – ANCOVA resultierte.

Außerdem wurde nach geschlechtsspezifischen Effekten mit einer 2 (Gruppe) x 2 (Geschlecht) x 3 (Zeit) – ANCOVA und entsprechenden post-hoc-Tests gesucht.

Um den Erfolg der Therapie kontrollieren zu können, wurde eine 4 (Zeit: basal, post, +1 Monat, +5 Monate) x 2 (Gruppe: DCS, Placebo) – ANOVA berechnet, und der Haupteffekt der Zeit überprüft.

Für die Effektstärken wurde Cohens d berechnet, wobei eine Effektstärke von $d=0,2$ einen schwachen, $d=0,5$ einen mittleren und $d=0,8$ einen starken Effekt indiziert.

Für die statistische Auswertung wurde die kommerzielle Software PASW 18 verwendet, zur grafischen Darstellung der Ergebnisse die Programme Microsoft Excel 2007 und Graph Pad Prism 5.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Fallzahlen

44 Patienten mit der Diagnose Agoraphobie und Panikstörung wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Von diesen brachen 5 die Studie vorzeitig ab (Drop-Outs), 39 beendeten die Studie. Alle teilnehmenden Personen konnten für den Follow-Up-Termin einen Monat nach Therapieende erreicht werden, für den + 5 Monatstermin fehlen die Daten von 3 Patienten. 8 Probanden haben zwischen den Katamnesezeitpunkten (ein Monat und fünf Monate nach Therapieende) eine neue Psychopharmaka- oder Psychotherapie begonnen, so dass ihre +5 Monats-Daten nicht verwendet werden konnten. Bei 4 Patienten mussten einzelne Datensätze ebenfalls ausgeschlossen werden, da sie nicht reliabel waren. Gründe waren falsch ausgefüllte Fragebögen (Kreuze anstelle von Zahlen im MI, bzw. perfekt angstfreie Fragebögen eines Patienten, der wegen eines Rentenbegehrens im Streit mit dem Studienteam lag) und einschneidende Lebensereignisse (Einbruch in Anwesenheit, Biopsie bei Brustkrebsverdacht).

Der Umgang mit fehlenden Werten war wie folgt: Follow-Up +1 und +5 Monate: Wiederholung des vorangehenden Wertes (LOCF: Last Observation Carried Forward), Voraussetzung ist ein bestehender post-Therapie-Wert. Post-Therapie: Ergänzung fehlender Einzelwerte durch den Mittelwert der Behandlungsgruppe. Diese Werte werden nicht wie beim LOCF-Verfahren weiter verwendet, die Skala geht für den jeweiligen Patienten verloren. Tabelle 3.1 zeigt die Anzahl der auf diese Weise erzeugten Werte. Ein Chi-Quadrat-Test zeigt, dass sich die beiden Medikamentengruppen hinsichtlich der Anzahl fehlerhafter Fragebögen nicht signifikant unterscheiden ($p=0,822$).

Tabelle 3.1: Art und Anzahl ergänzter Fragebögen

Zeitpunkt	PAS	MI-a	MI-b	BDI	BAI	HAMA	HAMD
Post-Therapie	-	1	2	-	-	-	2
+1 Monat	2	4	4	2	2	2	2
+ 5 Monate	14	13	13	12	12	13	14

3.1.2 Patientenkollektiv

Die Abbildung 3.1 bis Abbildung 3.3 zeigen die Verteilung aller Studienteilnehmer nach Geschlecht, Schweregrad ihrer Erkrankung, erfasst durch die Clinical Global Impression (CGI), und Alter.

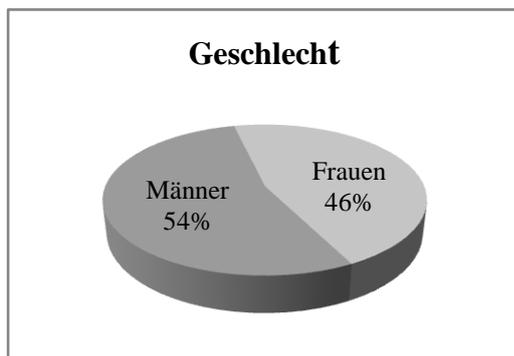


Abbildung 3.1: Verteilung der Probanden nach Geschlecht

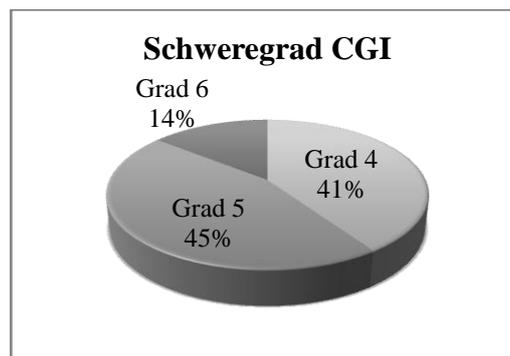


Abbildung 3.2: Verteilung der Probanden nach Schweregrad der Erkrankung (CGI)

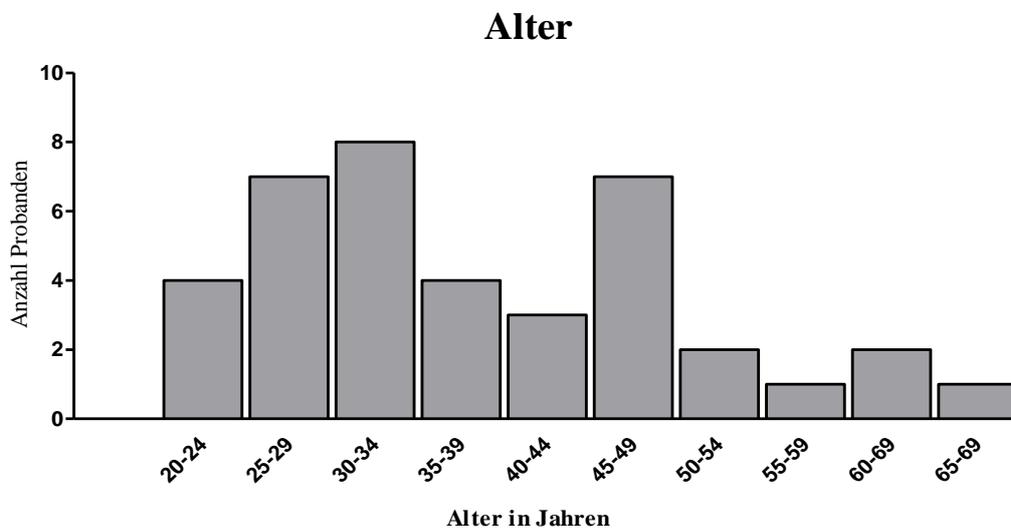


Abbildung 3.3: Verteilung der Probanden nach Alter (Mittelwert 37,64 Jahre, SD 11,84; jüngster Patient 20 Jahre, ältester Patient 68 Jahre)

In Tabelle 3.2 wird die Verteilung der Probanden auf die beiden Behandlungsarme gezeigt. Die Medikamentengruppen unterscheiden sich in grundlegenden Merkmalen wie Alter, Geschlecht und dem Ausgangswert im primären Zielkriterium (PAS) nicht signifikant. Jedoch zeigt sich, dass durch die Randomisierung die Placebogruppe in drei der sekundären Zielkriterien signifikant (HAMA, HAMD) oder zumindest im Trend (BDI) höhere Werte als die D-Cycloseringruppe aufweist. Außerdem sind in der Placebogruppe (mit 1x Dysthémie, 5x Depression, 1x Soziale Phobie, 1x Soziale Phobie + Dysthémie) deutlich mehr Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen als in der D-Cycloseringruppe (1x Dysthémie) zu finden. Damit muss die Placebogruppe als deutlich schwerer erkrankt betrachtet werden.

Tabelle 3.2: Vergleich der Patientengruppen: Ergebnisse der T-Tests bzw. Chi-Quadrat Test (Geschlecht). „Letzter Monat“ bezieht sich dabei auf den Monat vor der Eingangsuntersuchung.

	D-Cycloserin	Placebo	T	df	p
Alter	N=20 M=37,85 SD=11,3	N=19 M=37,32 SD=13,02	-0,14	37	0,892
Erste Panikattacke vor x Jahren	N=19 M=8,17 SD=10,04	N=18 M=8,17 SD=7,72	-0,002	35	0,998
Anzahl Panikattacken im letzten Monat	N=19 M=11,21 SD=17,11	N=18 M=23,39 SD=30,43	1,49	26,47	0,148
CGI Schweregrad der Erkrankung	N=20 M=4,70 SD=0,57	N=19 M=4,58 SD=0,69	-0,60	37	0,554
Geschlecht	männl.: N=8 weibl.: N=12	männl.: N=13 weibl.: N=6	-	-	0,075
PAS-Gesamtpunktzahl zum Zeitpunkt basal	N=20 M=23,23 SD=10,04	N=19 M=26,13 SD=10,24	0,90	37	0,337
MI – alleine zum Zeitpunkt basal	N=20 M=59,78 SD=29,53	N=18 M=69,11 SD=25,94	1,03	36	0,310
MI – begleitet zum Zeitpunkt basal	N=20 M=49,50 SD=21,81	N=18 M=52,50 SD=20,44	0,44	36	0,665
BAI zum Zeitpunkt basal	N=19 M=21,84 SD=15,23	N=19 M=27,58 SD=14,73	1,18	36	0,245
BDI zum Zeitpunkt basal	N=19 M=9,95 SD=7,06	N=19 M=15,84 SD=11,42	1,91	36	0,064
HAMA zum Zeitpunkt basal	N=20 M=17,80 SD=8,27	N=19 M=25,32 SD=12,62	2,19	30,82	0,036
HAMD zum Zeitpunkt basal	N=20 M=8,05 SD=4,12	N=19 M=12,21 SD=7,61	2,14	37	0,039

Keine bedeutsamen Unterschiede sind in beide Gruppen in Bezug auf die Einnahme von Psychopharmaka zu finden: in der Placebogruppe nahmen 4 Patienten je ein Antidepressivum (Trimipramin, Fluoxetin, Doxepin oder Opipramol), 1 Patient 2 Antidepressiva (Mirtazapin + Doxepin), eine Person Opipramol + Zopiclon bei Bedarf, eine weitere ein Benzodiazepin (Medazepam) bei Bedarf und ein Proband nahm Pregabalin ein. In der DCS-Gruppe nahmen 3 Patienten je ein Antidepressivum (Paroxat, Opipramol, Citalopram), ein Proband Citalopram + Atosil bei Bedarf, 2 Patienten nahmen je ein Antidepressivum (Opipramol, Trimipramin) + ein Benzodiazepin bei Bedarf (Lorazepam, Diazepam), und eine Person nahm Lorazepam bei Bedarf ein.

3.1.3 Expositionstherapie

Alle 39 Studienteilnehmer absolvierten wie vorgesehen je 3 Einzelexpositionen nach dem Flooding-Prinzip. Die durchschnittliche Dauer eines Expositionstrainings (vom Betreten bis zum Verlassen des gefürchteten Ortes, ohne Vor- und Nachbereitungszeit) betrug 102,59 Minuten (SD 49,54; kürzeste 25 min, längste 230 min). Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Gesamtdauer ihrer Expositionen ($T=-1,04$ $p=0,304$).

3.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Es wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die Studienmedikation berichtet.

3.1.5 Erfolg der Therapie

In einer Messwiederholungs-Anova über alle 4 Zeitpunkte (between-subject: Gruppe (DCS/Placebo), within-subject: Zeit (basal, post, +1 Monat, + 5 Monate)) zur Überprüfung des Therapieerfolges wird eine deutliche Symptomreduktion über die Zeit sichtbar, gespiegelt in hochsignifikanten Haupteffekten der Zeit (F zwischen 9,92 und 56,85, $p<0,001$). Post-hoc-Analysen (t-Tests) zeigen, dass es zu einer signifikanten Verminderung aller Werte zu allen Zeitpunkten nach der Therapie (post, +1 Monat, +5

Monate), bezogen auf den basalen Messzeitpunkt kommt. Die einzige Ausnahme ist die PAS-Subskala Panikattacken. Post-hoc-Tests zeigen eine signifikante Veränderung (bezogen auf den Zeitpunkt basal) erst für die Messpunkte +1-Monat und +5-Monate. Für die PAS gesamt ergibt sich eine Symptomreduktion von 58,66 % (Placebo) bzw. 58,11 % (DCS) zwischen den Zeitpunkten basal und +5 Monate. Insgesamt zeigt sich hier ein deutlicher Benefit für alle teilnehmenden Probanden durch die Psychotherapie, unabhängig von ihrer Testgruppenzugehörigkeit (DCS oder Placebo). Tabelle 3.3 zeigt die Ergebnisse der Messwiederholungs-Anova.

Tabelle 3.3: Ergebnisse der Messwiederholungs-Anova; N = zwischen 28 und 39; 2 (Gruppe) x 4 (Zeit)– Anova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x4 Anova				
Skala	Effekt	F	p	df
PAS gesamt	Zeit	56,85	<0,001	2,3/86,7
	Gruppe	1,34	0,254	1/37
	Zeit x Gruppe	1,08	0,351	2,3/86,7
Panikattacken	Zeit	15,60	<0,001	3/108
	Gruppe	3,75	0,061	1/36
	Zeit x Gruppe	0,51	0,675	3/108
agoraphobische Vermeidung	Zeit	25,02	<0,001	3/78
	Gruppe	0,20	0,903	1/26
	Zeit x Gruppe	1,23	0,304	3/78
antizipatorische Angst	Zeit	26,80	<0,001	2,3/84,2
	Gruppe	4,16	0,048	1/37
	Zeit x Gruppe	0,32	0,775	2,3/84,2
Einschränkung	Zeit	31,99	<0,001	2,2/79,7
	Gruppe	0,33	0,572	1/36
	Zeit x Gruppe	2,10	0,125	2,2/79,7
Gesundheitsbefürchtungen	Zeit	24,99	<0,001	d2,3/85,6
	Gruppe	0,53	0,472	1/37
	Zeit x Gruppe	0,30	0,771	2,3/85,6

2x4 Anova

Skala	Effekt	F	p	df
MI begleitet	Zeit	48,30	<0,001	1,5/50,8
	Gruppe	0,12	0,734	1/34
	Zeit x Gruppe	1,27	0,282	1,5/50,8
MI alleine	Zeit	50,63	<0,001	1,7/60,4
	Gruppe	0,20	0,657	1/36
	Zeit x Gruppe	0,42	0,627	1,7/60,4

2x4 Anova

Skala	Effekt	F	p	df
BAI	Zeit	21,80	<0,001	2,0/71,1
	Gruppe	2,03	0,162	1/36
	Zeit x Gruppe	0,28	0,754	2,0/71,1

2x4 Anova

Skala	Effekt	F	p	df
BDI	Zeit	20,08	<0,001	2,1/76,9
	Gruppe	2,20	0,146	1/36
	Zeit x Gruppe	2,78	0,065	2,1/76,9

2x4 Anova

Skala	Effekt	F	p	df
HAMD	Zeit	9,92	<0,001	3/108
	Gruppe	2,69	0,110	1/36
	Zeit x Gruppe	1,09	0,358	3/108

2x4 Anova

Skala	Effekt	F	p	df
HAMA gesamt	Zeit	20,40	<0,001	2,5/90,9
	Gruppe	1,84	0,183	1/37
	Zeit x Gruppe	2,26	0,099	2,5/90,9
HAMA somatische Angst	Zeit	10,65	<0,001	2,8/84,0
	Gruppe	1,65	0,207	1/37
	Zeit x Gruppe	2,80	0,060	2,8/84,0
HAMA psychische Angst	Zeit	18,57	<0,001	2,4/88,7
	Gruppe	1,79	0,189	1/37
	Zeit x Gruppe	1,42	0,245	2,4/88,7

3.2 Vergleich D-Cycloserin versus Placebo

Primärer Zielparameter der Studie ist die Gesamtpunktzahl der Panik- und Agoraphobieskala vor vs. vier Wochen nach Behandlungsbeginn (entsprechend den Messzeitpunkten basal und post). Kapitel 3.2.1 zeigt die Auswertung der PAS mit allen Subskalen. Die nachfolgenden Kapitel beschreiben die Analyse der weiteren Zielparameter Mobilitätsinventar (begleitet und alleine), Becks Angst- und Depressionsinventar sowie der Hamilton Angst- und Depressionsskalen.

Wie im Methodenteil (Kapitel 2.6) beschrieben, wurden für alle Fragebögen Kovarianzanalysen (Ancovas) berechnet. Kovariate war der Zeitpunkt basal, „Gruppe“ (DCS/Placebo) war dabei der between-subject Faktor, „Zeit“ (post, +1 Monat, +5 Monate) der within-subject Faktor.

Des Weiteren wurden in dreifaktoriellen Analysen die Einflüsse von Erkrankungsschwere (Kapitel 3.2.7) und Geschlecht (Kapitel 3.2.8) der Patienten untersucht.

3.2.1 Panik- und Agoraphobieskala (PAS)

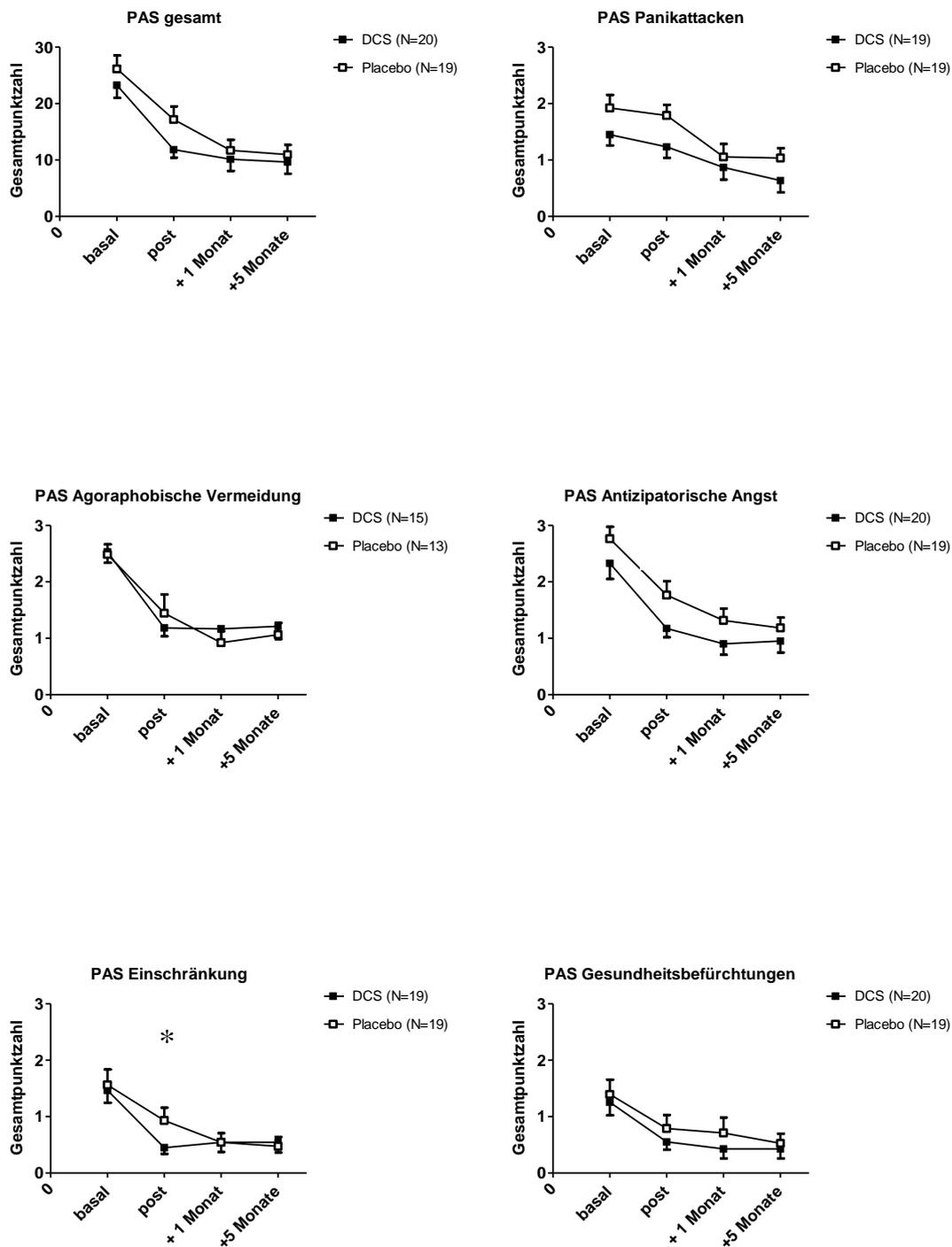


Abbildung 3.4: Panik- und Agoraphobieskala mit Subskalen: vor Beginn der Therapie (basal), nach Therapie (post), sowie einen Monat (+1 Monat) und fünf Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate). *: PAS Einschränkung (unten links): Interaktionseffekt, post-hoc-Analysen zeigen eine deutlich stärkere Symptomreduzierung der DCS-Gruppe zum Zeitpunkt post ($F=5,38$ $p=0,26$)

Die Abbildung 3.4 zeigt die Therapieergebnisse des Hauptzielkriteriums PAS und ihrer Subskalen. Tabelle 3.3 stellt die dazu gehörige Statistik dar.

Es zeigen sich für den Haupteffekt der Zeit signifikante Ergebnisse oder zumindest statistische Trends ($0,1 > p > 0,05$) für die PAS gesamt und die Subskalen Panikattacken und Antizipatorische Angst.

In der Subskala Einschränkungen zeigt sich ein Interaktionseffekt ($F=4,34$ $p=0,027$). In der post-hoc-Analyse ergibt sich eine deutlich stärkere Symptomreduzierung der DCS-Gruppe gegenüber Placebo zum Zeitpunkt post ($F=5,38$ $p=0,026$ $d=0,58$), an späteren Zeitpunkten ist der Effekt nicht mehr zu beobachten ($p \geq 0,479$).

In Tabelle 3.4 werden alle Ergebnisse der Ancovas aufgeführt.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Kovarianzanalyse der PAS mit Subskalen; N = zwischen 28 und 39; 2 (Gruppe) x 3 (Zeit)– Ancova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x3 Ancova				
Skala	Effekt	F	p	df
PAS gesamt	Zeit	87,50	0,082	1,5/52,7
	Gruppe	0,52	0,475	1/36
	Zeit x Gruppe	74,21	0,114	1,5/52,7
Panikattacken	Zeit	2,41	0,097	2/70
	Gruppe	1,17	0,286	1/35
	Zeit x Gruppe	0,73	0,485	2/70
agoraphobische Vermeidung	Zeit	0,70	0,472	1,6/39,3
	Gruppe	0,06	0,817	1/25
	Zeit x Gruppe	2,05	0,151	1,6/39,3
antizipatorische Angst	Zeit	4,37	0,025	1,6/56,7
	Gruppe	2,42	0,129	1/36
	Zeit x Gruppe	1,67	0,309	1,6/56,7
Einschränkung	Zeit	0,21	0,752	1,5/53,1
	Gruppe	0,14	0,714	1/35
	Zeit x Gruppe	4,34	0,027	1,5/53,1

Gesundheits- befürchtungen	Zeit	1,31	0,273	1,5/54,5
	Gruppe	0,55	0,462	1/36
	Zeit x Gruppe	0,45	0,584	1,5/54,5

3.2.2 Mobilitätsinventar (MI)

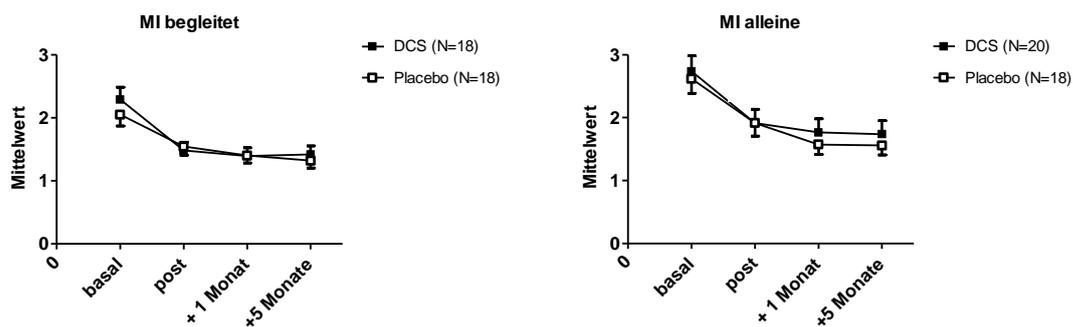


Abbildung 3.5: Mobilitätsinventar, begleitet und alleine: Mittelwerte; vor Beginn der Therapie (basal), nach Therapie (post), sowie einen Monat (+1 Monat) und fünf Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

Im Mobilitätsinventar zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse. Die Auswertung des MIs ist in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Kovarianzanalyse des MIs (begleitet und alleine); N zwischen 36 und 38; 2 (Gruppe) x 3 (Zeit) – Ancova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x3 Ancova				
Skala	Effekt	F	p	df
MI begleitet	Zeit	0,10	0,831	1,4/44,6
	Gruppe	0,51	0,479	1/33
	Zeit x Gruppe	1,74	0,194	1,4/44,6
MI alleine	Zeit	1,07	0,336	1,6/54,3
	Gruppe	0,08	0,774	1/35
	Zeit x Gruppe	1,83	0,177	1,6/54,3

3.2.3 Beck Angst-Inventar (BAI)

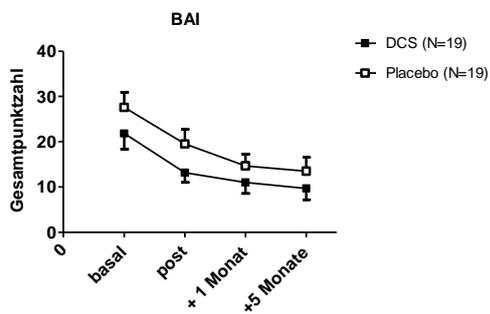


Abbildung 3.6: Beck Angst-Inventar: vor Beginn der Therapie (basal), nach Therapie (post), sowie einen Monat (+1 Monat) und fünf Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

In der Auswertung des Beck Angst-Inventars zeigen sich keine signifikanten Effekte. Für die Ergebnisse siehe Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6: Ergebnisse der Kovarianzanalyse des BAI; N = 38; 2 (Gruppe) x 3 (Zeit) – Ancova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x3 Ancova

Skala	Effekt	F	p	df
BAI	Zeit	0,39	0,593	1,3/46,7
	Gruppe	0,60	0,443	1/35
	Zeit x Gruppe	0,18	0,747	1,3/46,7

3.2.4 Beck Depressions-Inventar (BDI)

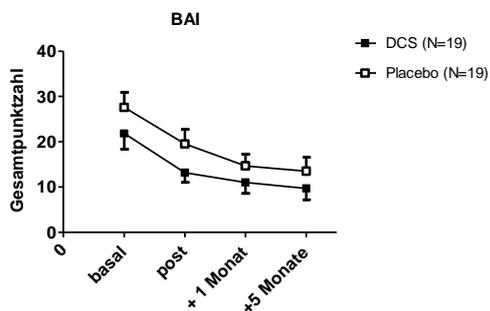


Abbildung 3.7: Beck Depressions-Inventar: vor Beginn der Therapie (basal), nach Therapie (post), sowie einen Monat (+1 Monat) und fünf Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

Die Analyse des Beck Depressions-Inventars zeigt einen signifikanten Zeit x Gruppe - Interaktionseffekt ($F=4,29$ $p=0,025$). In den post-hoc-Analysen tritt dieser Effekt nicht mehr auf ($p \geq 0,214$).

Tabelle 3.7: Ergebnisse der Kovarianzanalyse des BDI; $N = 38$; 2 (Gruppe) x 3 (Zeit) – Ancova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x3 Ancova

Skala	Effekt	F	p	df
BDI	Zeit	0,53	0,552	1,6/56,6
	Gruppe	0,50	0,485	1/35
	Zeit x Gruppe	4,29	0,025	1,6/56,6

3.2.5 Hamilton Angst-Skala (HAMA)

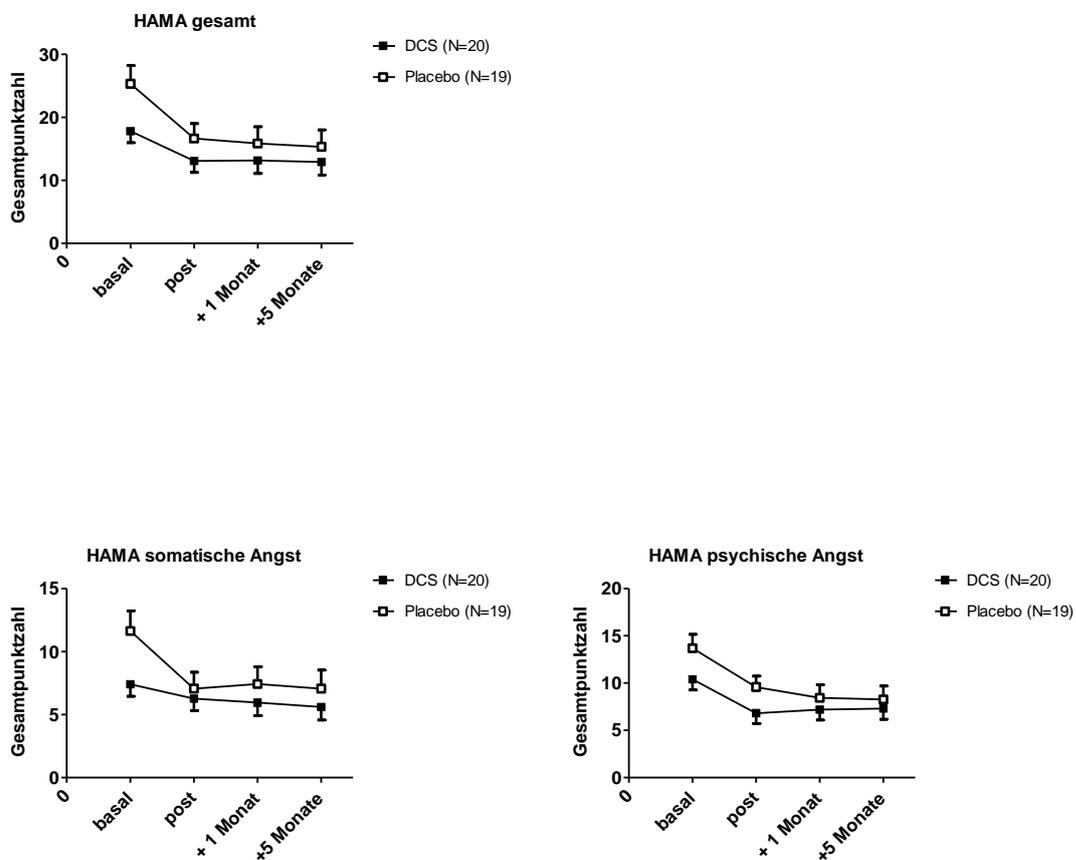


Abbildung 3.8: Hamilton Angst-Skala mit Subskalen, vor Beginn der Therapie (basal), nach Therapie (post), sowie einen Monat (+1 Monat) und fünf Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

Bei der Untersuchung der Hamilton Angst-Skala und ihrer Subskalen lassen sich keine signifikanten Effekte beobachten. Alle Ergebnisse können Tabelle 3.8 entnommen werden.

Tabelle 3.8: Ergebnisse der Kovarianzanalyse der HAMA mit Subskalen; N = 39; 2 (Gruppe) x 3 (Zeit) – Ancova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x3 Ancova				
Skala	Effekt	F	p	df
HAMA gesamt	Zeit	1,37	0,272	1,8/63,5
	Gruppe	1,15	0,284	1/36
	Zeit x Gruppe	0,56	0,555	1,8/63,5
HAMA somatische Angst	Zeit	1,98	0,154	1,7/59,6
	Gruppe	1,07	0,309	1/36
	Zeit x Gruppe	0,18	0,796	1,7/59,6
HAMA psychische Angst	Zeit	0,21	0,772	1,7/59,2
	Gruppe	0,09	0,770	1/36
	Zeit x Gruppe	1,32	0,271	1,7/59,2

3.2.6 Hamilton Depressions-Skala (HAMD)

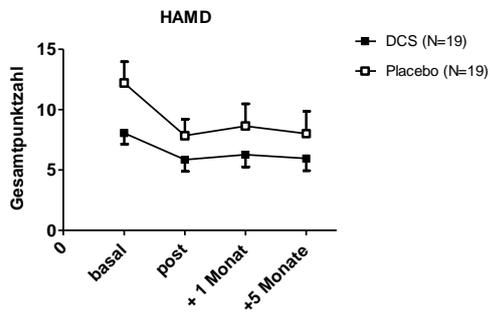


Abbildung 3.9: Hamilton Depressions-Skala: vor Beginn der Therapie (basal), nach Therapie (post), sowie einen Monat (+1 Monat) und fünf Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

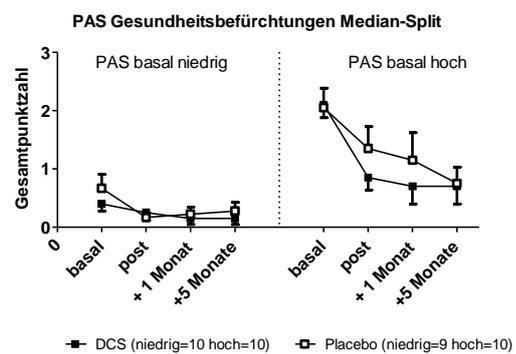
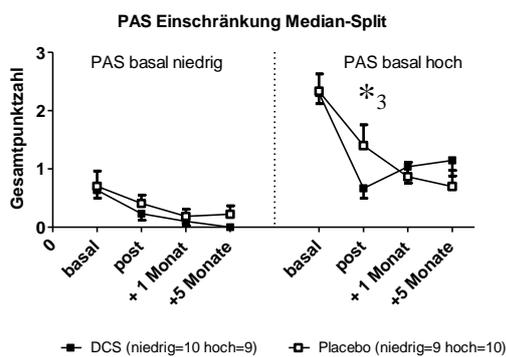
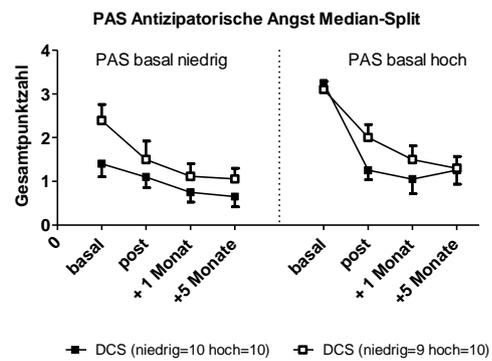
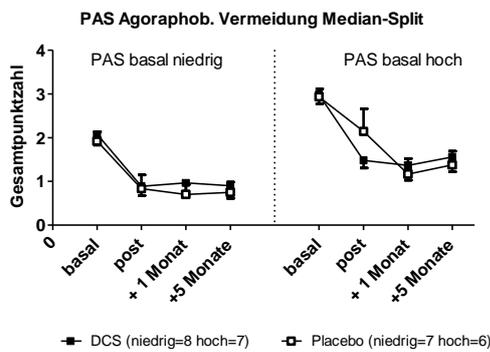
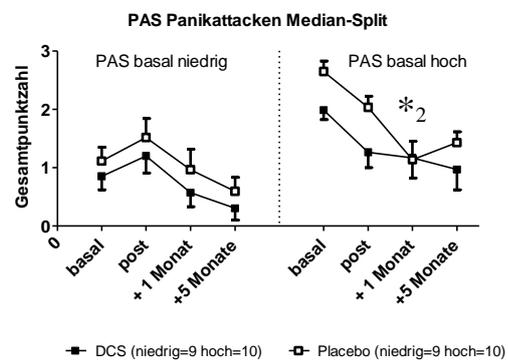
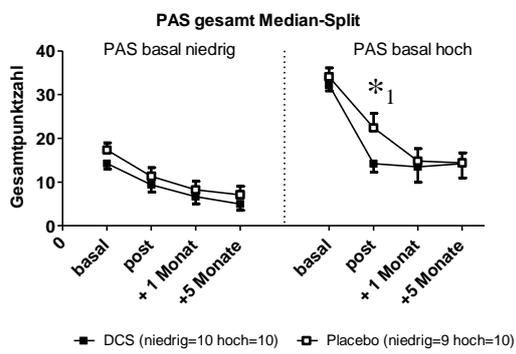
Die Auswertung der Hamilton Depressions-Skala in Tabelle 3.9 zeigt keine signifikanten Effekte.

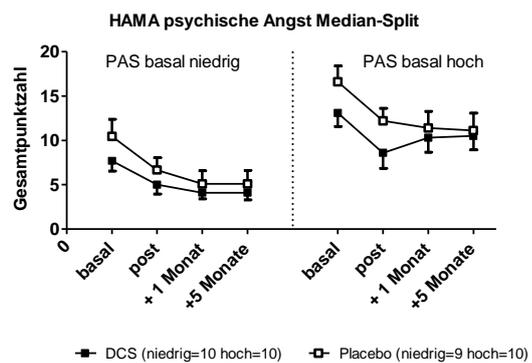
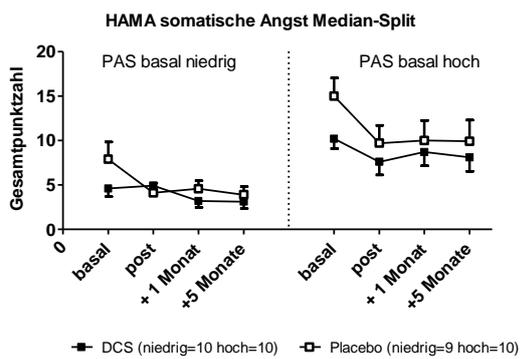
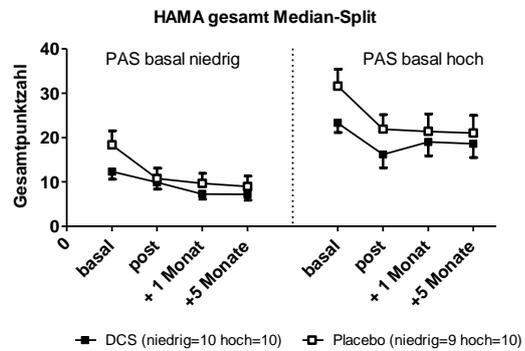
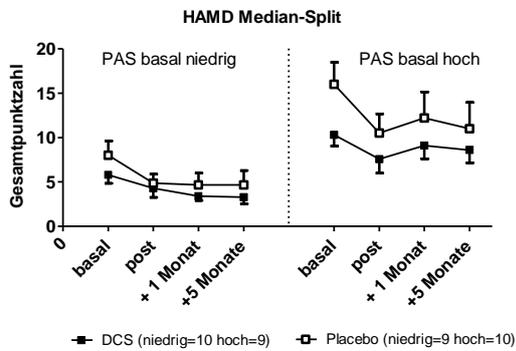
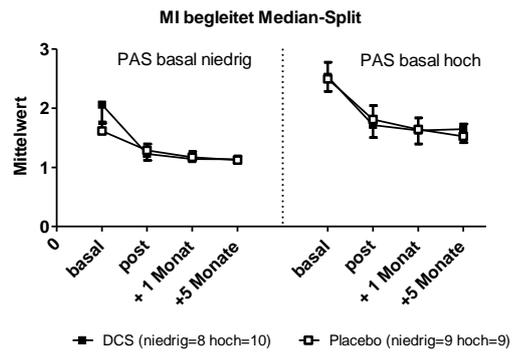
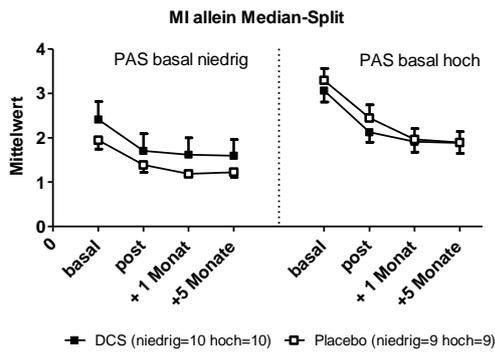
Tabelle 3.9: Ergebnisse der Kovarianzanalyse der HAMD; N = 38; 2 (Gruppe) x 3 (Zeit) – Ancova; Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig.

2x3 Ancova

Skala	Effekt	F	p	df
HAMD	Zeit	0,45	0,639	2/70
	Gruppe	0,33	0,572	1/35
	Zeit x Gruppe	0,15	0,985	2/70

3.2.7 PAS basal Median-Split





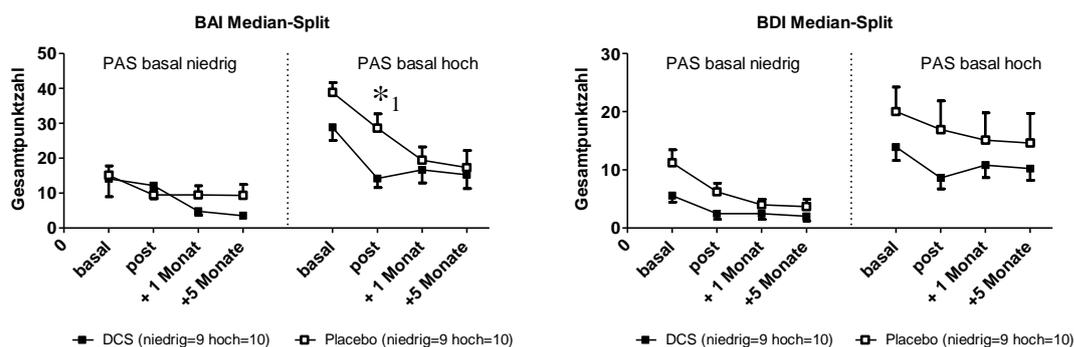


Abbildung 3.10: PAS mit Subskalen, MI begleitet und alleine, BAI, BDI, HAMA mit Subskalen und HAMD im PAS-Median-Split. *1: PAS gesamt (S.61 oben links) und BAI (S.63 oben links): post-hoc-Analysen zeigen einen Trend ($0,01 < p < 0,005$) für schnellere Symptomreduktion der DCS-Gruppe zum Zeitpunkt post *2: PAS Panikattacken (S. 61 oben rechts): in der Placebogruppe Trend in post-hocs für schnellere Symptomreduktion der PAS-basal-hoch-Gruppe *3: PAS Einschränkung (S.61 unten links): post-hoc-Analyse zeigt in PAS-basal-hoch-Gruppe schnellere Symptomreduktion ($p < 0,005$) der DCS-Gruppe zum Zeitpunkt post

Um den Einfluss der Erkrankungsschwere auf den Verlauf der Therapie und die Wirkung von D-Cycloserin zu überprüfen, wurde eine dreifaktorielle Kovarianzanalyse (Zeit x Gruppe x Schwere der Erkrankung) berechnet. Dabei wurden, wie Tabelle 3.10 zeigt, die Medikamentengruppen mittels Mediansplit nochmals zweigeteilt, in eine Gruppe mit einem hohen basalen PAS-Gesamtwert (24 Punkte und höher) und eine mit niedrigem Wert von 23 oder weniger Punkten.

Tabelle 3.10: Verteilung der Probanden im PAS-MD-Split

	DCS	Placebo
PAS hoch	10	10
PAS niedrig	10	9

Dabei lassen sich im Beck Angst-Inventar ($F=6,51$ $p=0,008$) und in der PAS- Subskala Einschränkungen ($F=5,36$ $p=0,013$) eine signifikante Interaktion zwischen Zeit, Gruppe und Schwere der Erkrankung beobachten. In den post-hoc-Analysen zeigt sich eine deutliche (PAS- Subskala Einschränkung: $F=5,35$ $p=0,033$ $d=0,76$) bzw. im Trend (BAI: $F=3,37$ $p=0,084$ $d=1,13$) stärkere Symptomreduzierung der D-Cycloseringruppe

zum Zeitpunkt post in der Untergruppe der schwerer erkrankten Probanden. Bei späteren Messungen lässt sich dieser Effekt nicht mehr feststellen.

In der PAS gesamt zeigt sich ein Trend für eine Interaktion zwischen Zeit und Gruppe. In post-hoc-Analysen ergibt sich ein statistischer Trend ($F=3,59$ $p=0,075$ $d=0,95$), dass in der Gruppe der schwerer erkrankten Probanden (PAS basal hoch) die DCS-Gruppe eine schnellere Symptomreduktion gegenüber Placebo zum Zeitpunkt post erfuhr. In den Follow-Up-Untersuchungen ist diese Differenz jedoch nicht mehr festzustellen.

Die in manchen Skalen auftretenden Signifikanzen für den Effekt der Erkrankungsschwere wurden durch das Design dieser Analyse künstlich erzeugt.

In der PAS-Subskala Panikattacken lässt sich eine deutliche ($F=4,50$ $p=0,015$) Zeit x Schwere der Erkrankung – Interaktion feststellen. Post-hocs zeigen einen Trend ($F=3,81$ $p=0,069$ $d=0,13$) in der Placebogruppe, dass schwerer erkrankte Patienten am Zeitpunkt +1 Monat eine stärkere Symptominderung erfuhren als die Patienten mit niedrigem basalem PAS-Wert.

Alle anderen signifikanten Ergebnisse der Kovarianzanalyse zeigen sich in den post-hoc-Analysen nicht mehr.

Tabelle 3.11: PAS–Median-Split: Ergebnisse der Kovarianzanalyse. Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse-Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig. SdE: Schwere der Erkrankung; Grp: Gruppe.

Skala	Effekt	F	p	df
PAS gesamt	Zeit	4,27	0,029	1,5/50,6
	Gruppe	0,28	0,598	1/34
	SdE.	0,47	0,497	1/34
	Zeit x Gruppe	3,27	0,060	1,5/50,6
	Zeit x SdE	2,46	0,109	1,5/50,6
	Gruppe x SdE	0,30	0,589	1/34
	Zeit x Grp x SdE	1,91	0,168	1,5/50,6

Skala	Effekt	F	p	df
PAS Panikattacken	Zeit	0,97	0,385	2/66
	Gruppe	1,03	0,317	1/33
	SdE.	0,001	0,973	1/33
	Zeit x Gruppe	1,02	0,367	2/66
	Zeit x SdE	4,50	0,015	2/66
	Gruppe x SdE	0,26	0,614	1/33
	Zeit x Grp x SdE	1,42	0,249	2/66

Skala	Effekt	F	p	df
PAS agoraphobische Vermeidung	Zeit	0,45	0,597	1,6/37,2
	Gruppe	0,06	0,803	1/23
	SdE.	0,67	0,422	1/23
	Zeit x Gruppe	2,25	0,129	1,6/37,2
	Zeit x SdE	2,09	0,146	1,6/37,2
	Gruppe x SdE	0,15	0,699	1/23
	Zeit x Grp x SdE	0,71	0,470	1,6/37,2

Skala	Effekt	F	p	df
PAS antizipatorische Angst	Zeit	4,02	0,032	1,6/53,2
	Gruppe	2,68	0,111	1/34
	SdE.	1,23	0,296	1/34
	Zeit x Gruppe	1,22	0,296	1,6/53,2
	Zeit x SdE	0,71	0,464	1,6/53,2
	Gruppe x SdE	0,02	0,879	1/34
	Zeit x Grp x SdE	0,33	0,665	1,6/53,2

Skala	Effekt	F	p	df
PAS Einschränkungen	Zeit	0,23	0,739	1,6/51,3
	Gruppe	0,13	0,719	1/33
	SdE.	0,11	0,741	1/33
	Zeit x Gruppe	4,18	0,018	1,6/51,3
	Zeit x SdE	1,24	0,292	1,6/51,3
	Gruppe x SdE	0,24	0,630	1/33
	Zeit x Grp x SdE	5,36	0,013	1,6/51,3

Skala	Effekt	F	p	df
PAS Gesundheits- befürchtungen	Zeit	4,09	0,033	1,5/51,2
	Gruppe	0,44	0,511	1/34
	SdE.	2,11	0,155	1/34
	Zeit x Gruppe	0,45	0,585	1,5/51,2
	Zeit x SdE	3,51	0,050	1,5/51,2
	Gruppe x SdE	2,35	0,135	1/34
	Zeit x Grp x SdE	2,10	0,143	1,5/51,2

Skala	Effekt	F	p	df
MI begleitet	Zeit	0,18	0,744	1,4/41,7
	Gruppe	0,56	0,458	1/31
	SdE.	1,32	0,259	1/31
	Zeit x Gruppe	1,55	0,225	1,4/41,7
	Zeit x SdE	0,09	0,843	1,4/41,7
	Gruppe x SdE	0,44	0,510	1/31
	Zeit x Grp x SdE	0,30	0,656	1,4/41,7

Skala	Effekt	F	p	df
MI alleine	Zeit	0,41	0,614	1,6/51,3
	Gruppe	0,08	0,782	1/33
	SdE.	0,01	0,922	1/33
	Zeit x Gruppe	1,69	0,199	1,6/51,3
	Zeit x SdE	0,24	0,734	1,6/51,3
	Gruppe x SdE	0,04	0,840	1/33
	Zeit x Grp x SdE	0,16	0,799	1,6/51,3

Skala	Effekt	F	p	df
BAI	Zeit	1,10	0,322	1,4/45,4
	Gruppe	0,77	0,388	1/33
	SdE.	0,57	0,457	1/33
	Zeit x Gruppe	0,10	0,832	1,4/45,4
	Zeit x SdE	1,17	0,304	1,4/45,4
	Gruppe x SdE	0,001	0,978	1/33
	Zeit x Grp x SdE	6,51	0,008	1,4/45,4

Skala	Effekt	F	p	df
BDI	Zeit	0,33	0,677	1,6/53,9
	Gruppe	0,31	0,579	1/33
	SdE.	1,35	0,253	1/33
	Zeit x Gruppe	3,40	0,050	1,6/53,9
	Zeit x SdE	1,00	0,360	1,6/53,9
	Gruppe x SdE	0,90	0,351	1/33
	Zeit x Grp x SdE	0,38	0,645	1,6/53,9

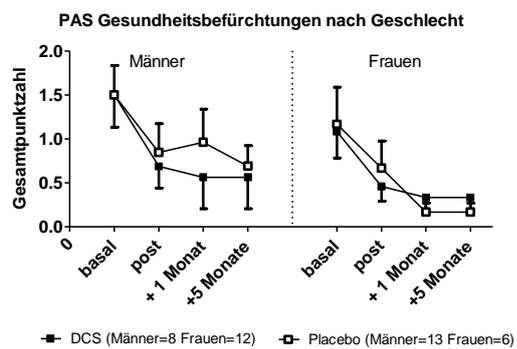
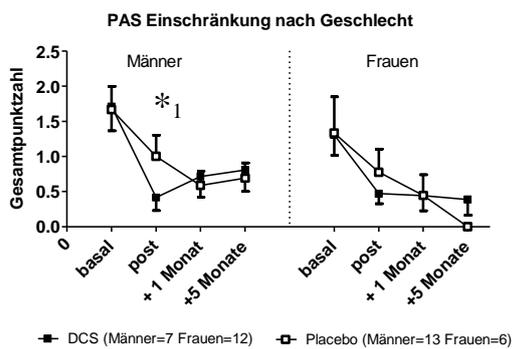
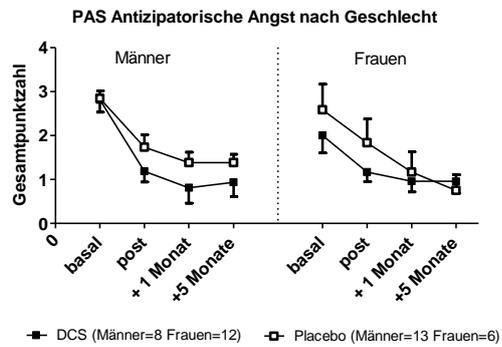
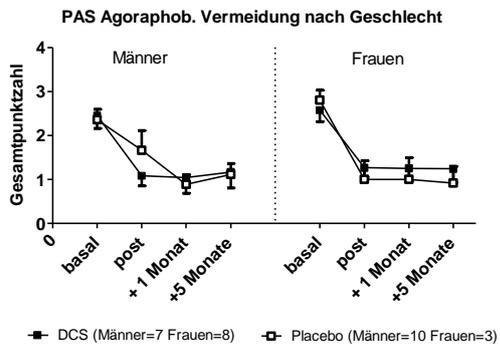
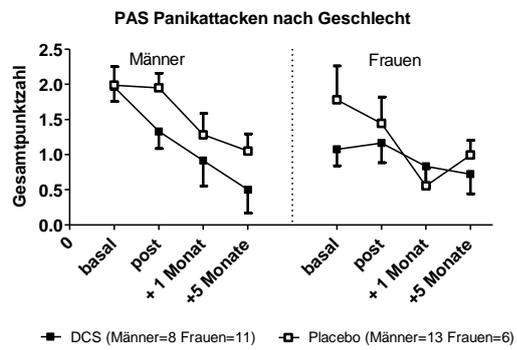
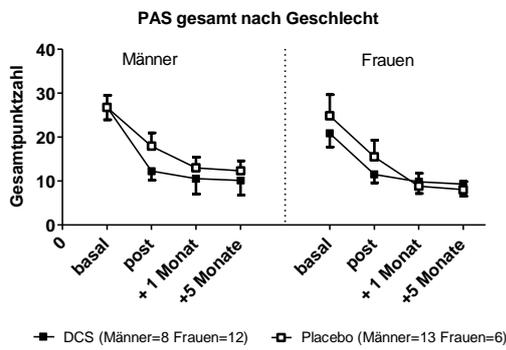
Skala	Effekt	F	p	df
HAMA gesamt	Zeit	0,83	0,442	2/68
	Gruppe	0,57	0,456	1/34
	SdE.	2,20	0,147	1/34
	Zeit x Gruppe	0,37	0,690	2/68
	Zeit x SdE	1,19	0,312	2/68
	Gruppe x SdE	0,02	0,902	1/34
	Zeit x Grp x SdE	0,92	0,404	2/68

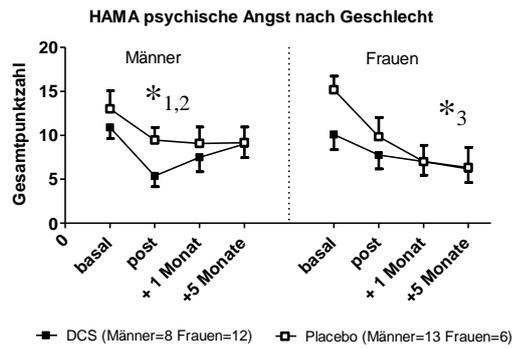
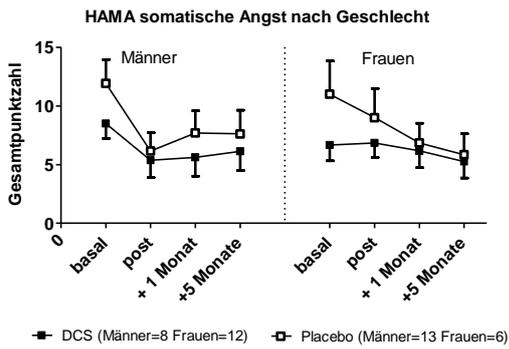
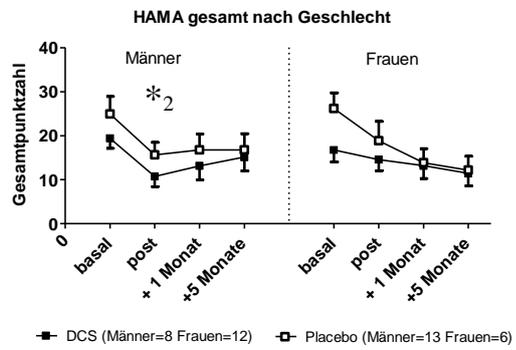
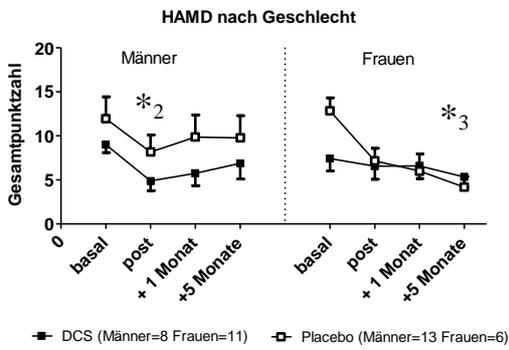
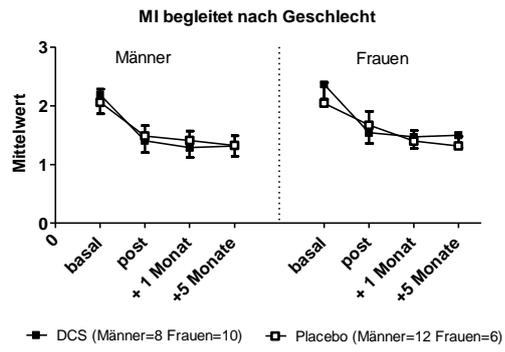
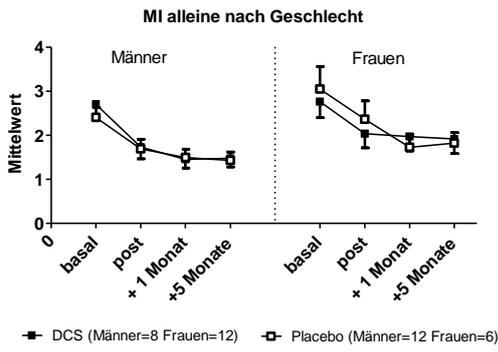
Skala	Effekt	F	p	df
HAMA somatische Angst	Zeit	1,89	0,167	1,7/56,7
	Gruppe	0,55	0,466	1/34
	SdE.	1,68	0,204	1/34
	Zeit x Gruppe	0,37	0,652	1,7/56,7
	Zeit x SdE	0,91	0,391	1,7/56,7
	Gruppe x SdE	0,05	0,826	1/34
	Zeit x Grp x SdE	1,02	0,356	1,7/56,7

Skala	Effekt	F	p	df
HAMA psychische Angst	Zeit	0,13	0,842	1,7/57,0
	Gruppe	0,000	0,986	1/34
	SdE.	5,64	0,023	1/34
	Zeit x Gruppe	0,95	0,380	1,7/57,0
	Zeit x SdE	1,40	0,255	1,7/57,0
	Gruppe x SdE	0,007	0,923	1/34
	Zeit x Grp x SdE	0,47	0,584	1,7/57,0

Skala	Effekt	F	p	df
HAMD	Zeit	0,23	0,796	2/66
	Gruppe	0,17	0,686	1/33
	SdE.	1,09	0,304	1/33
	Zeit x Gruppe	0,05	0,954	2/66
	Zeit x SdE	0,44	0,639	2/66
	Gruppe x SdE	0,01	0,906	1/33
	Zeit x Grp x SdE	0,09	0,919	2/66

3.2.8 Geschlechtsspezifische Effekte





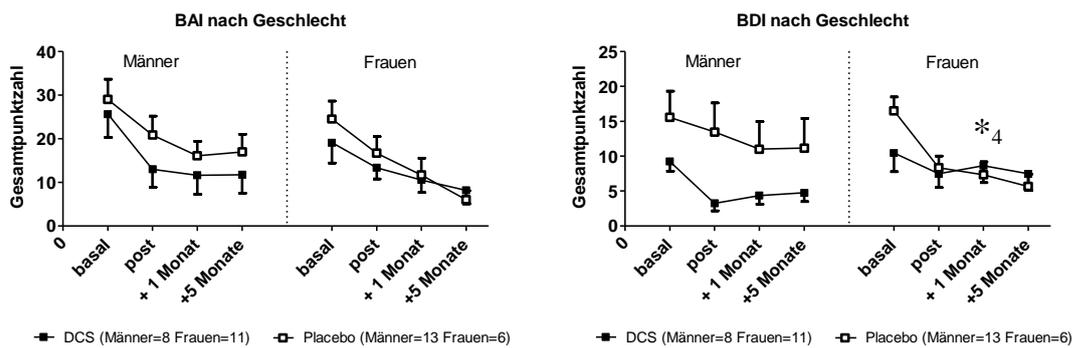


Abbildung 3.11: PAS mit Subskalen, MI begleitet und alleine, BAI, BDI, HAMA mit Subskalen und HAMD getrennt nach Geschlecht. *1: post-hoc-Analysen zeigen für Männer zum Zeitpunkt post schnellere Symptomreduktion von DCS gegenüber Placebo in PAS Einschränkungen ($p=0,057$) (S.70 unten links) und HAMA psych. Angst ($p=0,052$) (S.71 unten rechts) *2: in HAMA- gesamt ($p=0,006$) (S.71 mitte links), HAMA psych. Angst ($p=0,009$) und HAMD ($p=0,068$) (S.71 mitte links) profitieren in der DCS-Gruppe Männer zum Zeitpunkt post mehr als Frauen von der Therapie *3: in der Placebo-Gruppe profitieren Frauen zu den Zeitpunkten +1 Monat (HAMD $p=0,026$) und +5 Monate (HAMA psych. Angst $p=0,084$ und HAMD $p=0,002$) mehr als Männer von der Therapie *4: post-hoc-Analysen zeigen für Frauen zum Zeitpunkt +1 Monat schnellere Symptomreduktion unter Placebo gegenüber DCS in BDI ($p=0,044$) (S.72 oben rechts)

Beim Vergleich der beiden Behandlungsarme fällt ein statistischer Trend ($p=0,075$) für eine Ungleichverteilung der Geschlechter auf. In einer deswegen gerechneten 3 (Zeit) x 2 (Gruppe) x 2 (Geschlecht) – Kovarianzanalyse und anschließenden Post-Hoc-Analysen zeigen sich einige geschlechtsspezifische Besonderheiten.

Es zeigen sich für den Haupteffekt der Zeit signifikante Ergebnisse oder zumindest statistische Trends ($0,1 > p > 0,05$) für die PAS gesamt und die Subskalen Panikattacken und Antizipatorische Angst.

In der PAS-Subskala Einschränkungen sind eine Zeit x Gruppe- ($F=6,05$ $p=0,010$) und eine Zeit x Geschlecht - Interaktion ($F=3,10$ $p=0,071$) zu beobachten. Post-hoc-Analysen zeigen innerhalb der männlichen Probanden eine deutliche stärkere Symptomreduktion der DCS-Gruppe gegenüber Placebo zum Zeitpunkt post ($F=4,14$ $p=0,057$ $d=0,61$).

Im BDI zeigen sich eine Zeit x Gruppe- ($F=3,81$ $p=0,038$) und eine Gruppe x Geschlecht - Interaktion ($F=7,45$ $p=0,010$). In den post-hocs ergibt sich innerhalb der weiblichen Studienteilnehmer eine signifikant stärkere Reduzierung der Symptome der Placebogruppe im Vergleich zur Medikamentengruppe zum Zeitpunkt +1 Monat ($F=4,92$ $p=0,044$ $d=0,20$).

Im HAMA gesamt fällt eine signifikante Zeit x Geschlecht – Interaktion ($F=8,55$ $p>0,001$) auf, für die sich nach post-hoc-Analysen innerhalb der DCS-Gruppe zum Zeitpunkt post ein höherer Therapieerfolg für die Männer als für die Frauen bestätigt ($F=10,04$ $p=0,006$ $d=0,49$).

In der Subskala HAMA - psychische Angst zeigen sich eine deutliche Zeit x Gruppe – ($F=3,30$ $p=0,051$), sowie eine Zeit x Geschlecht – Interaktion ($F=6,30$ $p=0,005$). Nach post-hocs ergibt sich eine deutlich stärkere Symptomreduzierung sowohl der DCS-Gruppe gegenüber Placebo innerhalb der männlichen Probanden zum Zeitpunkt post ($F=4,32$ $p=0,052$ $d=0,94$), als auch innerhalb der DCS-Gruppe von Männern gegenüber Frauen zum Zeitpunkt post ($F=8,68$ $p=0,009$ $d=0,52$) und innerhalb der Placebogruppe von Frauen gegenüber Männern zum Zeitpunkt +5 Monate ($F=3,39$ $p=0,084$ $d=0,47$).

Für die HAMD zeigen sich signifikante Zeit x Geschlecht- ($F=5,19$ $p=0,008$) und Gruppe x Geschlecht – Interaktionen ($F=5,95$ $p=0,020$). Post-hoc-Analysen ergeben eine stärkere Symptomminderung zum Zeitpunkt post innerhalb der DCS-Gruppe von Männern gegenüber Frauen ($F=3,82$ $p=0,068$ $d=0,41$), und zu den Zeitpunkten +1 Monat ($F=6,02$ $p=0,026$ $d=0,53$) und + 5 Monaten ($F=13,51$ $p=0,002$ $d=0,83$) innerhalb der Placebogruppe von Frauen gegenüber Männern.

Alle anderen signifikanten Ergebnisse der Kovarianzanalyse zeigen sich in den post-hoc-Analysen nicht mehr.

Tabelle 3.12: Geschlechtsspezifische Effekte: Ergebnisse der Kovarianzanalyse. Adjustierung der Freiheitsgrade (df) gemäß Greenhouse-Geisser, sofern Epsilon-Korrektur notwendig. Grp: Gruppe; Sex: Geschlecht.

Skala	Effekt	F	p	df
PAS gesamt	Zeit	2,68	0,094	1,5/49,8
	Gruppe	0,28	0,600	1/34
	Sex	0,02	0,888	1/34
	Zeit x Gruppe	2,38	0,117	1,5/49,8
	Zeit x Sex	0,04	0,913	1,5/49,8
	Gruppe x Sex	1,44	0,239	1/34
	Zeit x Grp x Sex	0,14	0,805	1,5/49,8

Skala	Effekt	F	p	df
PAS Panikattacken	Zeit	2,60	0,082	2/66
	Gruppe	0,66	0,422	1/33
	Sex	0,01	0,914	1/33
	Zeit x Gruppe	0,97	0,384	2/66
	Zeit x Sex	1,53	0,224	2/66
	Gruppe x Sex	1,94	0,173	1/33
	Zeit x Grp x Sex	0,17	0,843	2/66

Skala	Effekt	F	p	df
PAS agoraphobische Vermeidung	Zeit	0,64	0,498	1,6/36,2
	Gruppe	0,001	0,974	1/23
	Sex	0,04	0,842	1/23
	Zeit x Gruppe	1,15	0,318	1,6/36,2
	Zeit x Sex	0,11	0,845	1,6/36,2
	Gruppe x Sex	0,57	0,459	1/23
	Zeit x Grp x Sex	0,29	0,701	1,6/36,2

Skala	Effekt	F	p	df
PAS antizipatorische Angst	Zeit	4,72	0,020	1,6/52,9
	Gruppe	1,84	0,184	1/34
	Sex	0,01	0,910	1/34
	Zeit x Gruppe	1,57	0,220	1,6/52,9
	Zeit x Sex	0,39	0,629	1,6/52,9
	Gruppe x Sex	0,59	0,449	1/34
	Zeit x Grp x Sex	1,09	0,330	1,6/52,9

Skala	Effekt	F	p	df
PAS Einschränkung	Zeit	0,10	0,832	1,4/46,4
	Gruppe	0,001	0,975	1/33
	Sex	0,93	0,342	1/33
	Zeit x Gruppe	6,05	0,010	1,4/46,4
	Zeit x Sex	3,10	0,071	1,4/46,4
	Gruppe x Sex	0,08	0,777	1/33
	Zeit x Grp x Sex	0,60	0,496	1,4/46,4

Skala	Effekt	F	p	df
PAS Gesundheits- befürchtungen	Zeit	1,66	0,204	1,5/51,7
	Gruppe	0,15	0,699	1/34
	Sex	0,74	0,395	1/34
	Zeit x Gruppe	0,61	0,506	1,5/51,7
	Zeit x Sex	1,25	0,287	1,5/51,7
	Gruppe x Sex	0,76	0,389	1/34
	Zeit x Grp x Sex	1,46	0,241	1,5/51,7

Skala	Effekt	F	p	df
MI alleine	Zeit	0,80	0,425	1,5/50,6
	Gruppe	0,001	0,973	1/33
	Sex	1,30	0,262	1/33
	Zeit x Gruppe	2,17	0,136	1,5/50,6
	Zeit x Sex	0,19	0,765	1,5/50,6
	Gruppe x Sex	0,77	0,386	1/33
	Zeit x Grp x Sex	2,55	0,101	1,5/50,6

Skala	Effekt	F	p	df
MI begleitet	Zeit	0,15	0,773	1,4/42,2
	Gruppe	0,63	0,433	1/31
	Sex	0,41	0,528	1/31
	Zeit x Gruppe	2,26	0,133	1,4/42,2
	Zeit x Sex	0,57	0,508	1,4/42,2
	Gruppe x Sex	0,03	0,872	1/31
	Zeit x Grp x Sex	1,14	0,310	1,4/42,2

Skala	Effekt	F	p	df
BDI	Zeit	0,58	0,523	1,6/51,7
	Gruppe	1,59	0,216	1/33
	Sex	0,96	0,334	1/33
	Zeit x Gruppe	3,81	0,038	1,6/51,7
	Zeit x Sex	0,97	0,366	1,6/51,7
	Gruppe x Sex	7,45	0,010	1/33
	Zeit x Grp x Sex	0,18	0,779	1,6/51,7

Skala	Effekt	F	p	df
BAI	Zeit	0,37	0,600	1,3/42,2
	Gruppe	0,24	0,629	1/33
	Sex	0,30	0,589	1/33
	Zeit x Gruppe	0,51	0,522	1,3/42,2
	Zeit x Sex	1,90	0,173	1,3/42,2
	Gruppe x Sex	1,39	0,247	1/33
	Zeit x Grp x Sex	0,21	0,709	1,3/42,2

Skala	Effekt	F	p	df
HAMA gesamt	Zeit	1,57	0,215	2/68
	Gruppe	1,35	0,253	1/34
	Sex	0,01	0,920	1/34
	Zeit x Gruppe	2,40	0,099	2/68
	Zeit x Sex	8,55	>0,001	2/68
	Gruppe x Sex	1,00	0,326	1/34
	Zeit x Grp x Sex	0,24	0,787	2/68

Skala	Effekt	F	p	df
HAMA somatische Angst	Zeit	2,09	0,140	1,7/57,5
	Gruppe	0,67	0,418	1/34
	Sex	0,72	0,401	1/34
	Zeit x Gruppe	0,45	0,610	1,7/57,5
	Zeit x Sex	5,31	0,011	1,7/57,5
	Gruppe x Sex	0,12	0,731	1/34
	Zeit x Grp x Sex	1,08	0,337	1,7/57,5

Skala	Effekt	F	p	df
HAMA psychische Angst	Zeit	0,29	0,713	1,7/58,2
	Gruppe	0,59	0,450	1/34
	Sex	1,36	0,251	1/34
	Zeit x Gruppe	3,30	0,051	1,7/58,2
	Zeit x Sex	6,30	0,005	1,7/58,2
	Gruppe x Sex	1,72	0,198	1/34
	Zeit x Grp x Sex	0,33	0,688	1,7/58,2

Skala	Effekt	F	p	df
HAMD	Zeit	0,63	0,536	2/66
	Gruppe	1,51	0,229	1/33
	Sex	1,65	0,208	1/33
	Zeit x Gruppe	0,31	0,734	2/66
	Zeit x Sex	5,19	0,008	2/66
	Gruppe x Sex	5,95	0,020	1/33
	Zeit x Grp x Sex	0,21	0,813	2/66

4 Diskussion

Die kognitive Verhaltenstherapie mit individuellen Einzelexpositionen zeigte sich als effektive Behandlung für Patienten mit der Diagnose Agoraphobie und Panikstörung. Der positive Effekt der Therapie konnte nicht nur direkt nach dem Ende der Therapie gezeigt werden, er blieb auch an den Katamnesezeitpunkten einen und fünf Monate nach der Therapie stabil. Die Auswertung der Panik- und Agoraphobieskala zeigte bis auf die Subskala Panikattacken in beiden Medikamentengruppen schon am Ende der Therapie einen signifikanten Behandlungserfolg. Die Anzahl der Panikattacken ging dagegen erst an den beiden Katamnesezeitpunkten deutlich zurück. Ein Grund dafür ist, dass in der Woche vor dem Zeitpunkt „post“ noch im Rahmen der Therapie Expositionen stattfanden.

Das bestätigt die Ergebnisse der bisherigen Evaluationen der an der Charité durchgeführten kognitiven Verhaltenstherapie und zeigt, dass der primäre Effekt der Therapie in einer veränderten Bewertung ihrer Symptome durch die Patienten besteht. Die signifikante Verbesserung im Mobilitätsinventar in beiden Medikamentengruppen verdeutlicht den Zuwachs an Bewegungsfreiheit, den die Probanden gewannen. Die veränderte Krankheitsbewertung und den daraus resultierenden Gewinn an Lebensqualität wird auch durch den signifikanten Rückgang von unspezifischen Ängsten (gemessen durch BAI und HAMA) und depressiven Symptomen (erfasst durch BDI und HAMD) belegt.

Entgegen den aus der vorliegenden Literatur resultierenden Erwartungen konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass die mit D-Cycloserin behandelten Probanden signifikante Vorteile gegenüber der Placebogruppe hatten.

4.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Um Hinweise zu gewinnen, wieso einige der bereits durchgeführten klinischen Studien im Gegensatz zu dieser Studie so deutlich signifikante Vorteile der D-Cycloserin unterstützten Behandlung von Angststörungen fanden, sollen diese Arbeiten miteinander verglichen werden. Tabelle 4.1 führt die bisher vorliegenden klinischen Studien auf, die die Auswirkung von D-Cycloserin randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind auf die Therapie einer Angsterkrankung untersuchten.

Tabelle 4.1: Klinische Studien zur Wirkung von D-Cycloserin

Erkrankung	Team	veröffentlicht	DCS ist Placebo überlegen?
Acrophobie	Ressler et al.	2004	signifikant
Soziale Phobie	Guastella et al.	2008	ja, nur teilweise signifikant
Soziale Phobie	Hofmann et al.	2006	signifikant
Zwangsstörung	Kushner et al.	2006	signifikant
Zwangsstörung	Storch et al.	2007	ja, aber nur im Trend zur Mitte der Therapie
Zwangsstörung	Wilhelm et al.	2008	signifikant
Zwangsstörung	Chasson et al.	2010	signifikant
Panikstörung	Otto et al.	2009	signifikant
Agoraphobie und Panikstörung	diese Studie	2011	ja, aber nicht signifikant

4.1.1 Stichprobe

Von den 44 in die Studie eingeschlossenen Probanden waren 46% weiblich, 54% männlich. Das entspricht nicht dem in der Literatur angegebenen Verhältnis von 2:1 bis 3:1 (weiblich:männlich) in der Allgemeinbevölkerung. Gründe dafür sind nicht bekannt, dieses Phänomen ist allerdings in fast allen verglichenen Studien zu beobachten. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit 37,6 Jahren liegt in dem zu erwartenden Spektrum. Wie Tabelle 4.2 zeigt, ist das Durchschnittsalter in allen Studien vergleichbar. Mit 44 Patienten ist diese Studie die zweitgrößte bisher durchgeführte,

eine Nichtsignifikanz der Ergebnisse aufgrund einer zu geringen Anzahl an Teilnehmern ist damit unwahrscheinlich.

Tabelle 4.2: Vergleich der Stichproben der DCS-Studien

Erkrankung	Team	Anzahl Probanden	davon Frauen	durchschnittliches Alter (in Jahren)
Acrophobie	Ressler et al.	27	16	nicht angegeben
Soziale Phobie	Guastella et al.	50	21	35 (SD=11)
Soziale Phobie	Hofmann et al.	27	9	~33 (SD~22)
Zwangsstörung	Kushner et al.	25	nicht angegeben	nicht angegeben
Zwangsstörung	Storch et al.	24	12	29,0 (9,9)
Zwangsstörung	Wilhelm et al.	22	nicht angegeben	~39 (SD~13)
Zwangsstörung	Chasson et al.	22	13	37,95 (12,18)
Panikstörung	Otto et al.	28	14	35 (SD=11,0)
Agoraphobie und Panikstörung	diese Studie	44	18	37,64 (SD=11,84)

4.1.2 Dosierung

Die meisten Studien nutzten eine Dosierung von 50 mg D-Cycloserin pro Einzelgabe (siehe Tabelle 4.3), mit einigen Ausnahmen: Ressler et al. gaben einer Hälfte der DCS-Gruppe 50 mg, der anderen 500 mg. Sie fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, so dass diese für die Auswertung wieder zusammengefasst wurden. Die Studien zu Zwangsstörung verwendeten Dosierungen innerhalb dieser beiden Rahmenpunkte. Allerdings zeigen die Ergebnisse aus der Tierforschung sowie die Resultate von Ressler et al., dass eine Dosis von 50 mg D-Cycloserin pro Exposition ausreichende Wirksamkeit besitzt. Auch der Zeitpunkt der Medikamentengabe ist mit den meisten Studien vergleichbar. Die Spanne reicht dabei von einer bis zu vier Stunden vor der Exposition. Innerhalb dieses Zeitfensters ist auf jeden Fall von einer ausreichenden Absorption und Distribution des Medikamentes auszugehen. Deswegen scheinen diese Punkte keinen Einfluss auf das Ergebnisse der Studie zu haben.

Tabelle 4.3: Dosis und Zeitpunkt der DCS-Einnahme in den verschiedenen Studien

Erkrankung	Team	Größe der Einzeldosis D-Cycloserin (in mg)	Zeitpunkt der Einnahme vor Exposition (in h)
Acrophobie	Ressler et al.	50 oder 500	2 bis 4
Soziale Phobie	Guastella et al.	50	1
Soziale Phobie	Hofmann et al.	50	1
Zwangsstörung	Kushner et al.	125	2
Zwangsstörung	Storch et al.	250	4
Zwangsstörung	Wilhelm et al.	100	1
Zwangsstörung	Chasson et al.	100	1
Panikstörung	Otto et al.	50	1
Agoraphobie und Panikstörung	diese Studie	50	1

4.1.3 Methoden

Alle verglichenen Studien sind randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt worden. In diesem Kapitel werden zum einen die methodischen Ansätze der zwei Studien zu Agoraphobie und / oder Panikstörung inklusive ihrer Ein- und Ausschlusskriterien direkt miteinander verglichen, zum anderen wird die Behandlungsdauer aller Studien untersucht.

Messmethoden

Alle Studien verwendeten für die von ihnen untersuchten Krankheitsbilder geeignete und wissenschaftlich anerkannte Fragebögen zur Erhebung und Verlaufskontrolle der Symptomausprägung ihrer Patienten. Auch die für die statistischen Berechnungen angewandten Methoden sind vergleichbar. Auf dieser Ebene lassen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studien feststellen.

Patienten (nur Panikstörungsstudien)

Die Einschlusskriterien beider Studien zu Panikstörungen sind nahezu vergleichbar: Erwachsene im Alter von 18-65 Jahren (Otto et al.) bzw. 18-75 Jahren (diese Studie). Die Schwere der Erkrankung wurde in beiden Studien mit der Clinical Global Impression Skala (CGI) bestimmt, und Patienten mit einem CGI von 4 (moderat krank) oder höher wurden eingeschlossen. In der Studie von Otto et al. konnten zusätzlich Patienten mit einem CGI von 3 und stabiler Medikation mit eingeschlossen werden, dies trifft jedoch nur auf einen einzelnen Patienten zu.

Ausschlusskriterien waren in beiden Studien andere schwere psychiatrische Erkrankungen (Suizidalität, Schizophrenie, Substanzabhängigkeit(exklusive Nikotin)), bei Otto et al. beschränkt auf einen Zeitraum von 3 Monaten vor Beginn der Studie. Auch die somatischen Ausschlusskriterien waren in beiden Studien vergleichbar. Dazu gehören Krampfeignisse und Schwangerschaft bzw. Stillzeit. Bei Otto et al. werden „schwere medizinische Krankheiten“ unspezifisch als Ausschlussfaktoren genannt, diese sollten jedoch mit den für diese Studie genauer definierten Faktoren (siehe Tabelle 2.2) vergleichbar sein.

Psychiatrische Medikation durfte während beider Studien nicht verändert werden, bei Otto et al. musste sie mindestens seit zwei Monaten vor Beginn der Studie unverändert sein, in dieser Studie drei Monate.

Relevante Unterschiede in den Patientengruppen der beiden Studien sind also nicht zu erkennen, und es kann davon ausgegangen werden, dass die unterschiedlichen Ergebnisse auf andere Faktoren zurückzuführen sind.

Verhaltenstherapie (nur Panikstörungsstudien)

Während die kognitiven Elemente beider Studien vergleichbar sind, liegt ein relevanter Unterschied in der Durchführung der Expositionen: Bei Otto et al. wurden nur interozeptive Übungen durchgeführt, um die Patienten an die gefürchteten Körperreaktionen während einer Panikattacke zu gewöhnen. Diese Übungen fanden im Rahmen der letzten drei Therapiesitzungen in der Gruppe statt. In dieser Studie dagegen führten die Patienten einzeln, nur in Begleitung eines Therapeuten, an den von ihnen am meisten gefürchteten realen Orten drei Expositionen durch. Interozeptive Übungen

waren dagegen (in geringerem Umfang als bei Otto et al.) Bestandteil der Gruppensitzungen. Es ist anzunehmen, dass die Patienten bei den in dieser Studie durchgeführten in-vivo-Expositionen durch die individuelle Ausrichtung und die „real-life“-Situation stärkere Ängste durchlebten und deswegen vermutlich auch einen stärkeren Lerneffekt und Therapieerfolg erzielten.

In dieser Studie wurde eine kognitive Verhaltenstherapie in Anlehnung an ein Manual von Markgraf und Schneider (1990) verwendet, die aus insgesamt 8 neunzigminütigen Gruppensitzungen plus drei individuellen Einzelexpositionen bestand (siehe dazu Kapitel 2.3). Das ergibt (bei einer durchschnittlichen Länge einer Einzelexposition von 102,59 Minuten) eine Gesamttherapiedauer knapp über 17 Stunden. Otto et al. dagegen verwendeten ein von ihnen entwickeltes und getestetes Therapiekonzept, das ursprünglich auf 11 Sitzungen ausgelegt war, für diese Studie aber auf eine Gesamtdauer von nur 6,5 Stunden, aufgeteilt auf 5 Sitzungen, verdichtet wurde.

Gesamttherapiedauer

Mit Ausnahme der Arbeit von Storch et al. war in allen anderen vorliegenden Studien die Dauer der Therapie deutlich kürzer als in dieser Studie, wie Tabelle 4.4 zeigt. Die meisten Sitzungen und die längste Dauer hatten danach neben dieser Studie diejenigen, in denen Patienten mit Zwangsstörungen behandelt wurden, was typisch für dieses Krankheitsbild ist.

Tabelle 4.4: Anzahl der Therapiesitzungen und Gesamtdauer der Therapie der verschiedenen Studien

Erkrankung	Team	Anzahl Sitzungen	Dauer der gesamten Therapie in Stunden
Acrophobie	Ressler et al.	2	1,5
Soziale Phobie	Guastella et al.	5	7
Soziale Phobie	Hofmann et al.	5	7
Zwangsstörung	Kushner et al.	10	nicht angegeben
Zwangsstörung	Storch et al.	12	18
Zwangsstörung	Wilhelm et al.	11	11,5
Zwangsstörung	Chasson et al.	10	10

Panikstörung	Otto et al.	5	6,5
Agoraphobie und Panikstörung	diese Studie	11 (8x Gruppe + 3x Einzelexposition)	17

Während diese Studie in den meisten Punkten mit den bisher durchgeführten Studien vergleichbar ist, fallen zwei Aspekte besonders auf: Zum einen die im Gegensatz zu fast allen anderen Studien deutlich längere Therapiedauer. Zum anderen die Art der Expositionen, die im Vergleich zu denen der Panikstörungsstudie von Otto et al. stärkere Ängste und damit einen höheren emotionalen Lerneffekt hervorgerufen haben dürften. Diese beiden Punkte und die vermutlich daraus resultierende Tatsache, dass neben der D-Cycloserin- auch die Placebogruppe so deutliche und signifikante Therapieerfolge zeigte, lassen darauf schließen, dass die in dieser Studie verwendete Therapieform so effizient war, dass ähnlich einem floor-Effekt für einen signifikanten DCS/Placebo-Unterschied das Niveau der Restsymptomatik zu niedrig war.

4.2 Methodische Limitationen

Eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren hatte einen Einfluss auf die Studie, so dass eine nicht vollständig kontrollierbare, wiederholbare Umgebung entstand. Manche sind in jeder anderen klinischen Studie auch auszumachen, manche jedoch spezifisch für diese Studie. Grobe Fehler wie unpassendes Studiendesign, nicht geeignete Messinstrumente oder fehlerhafte Dokumentation können durch die starke Ähnlichkeit des Aufbaus vergleichbarer Studien und das regelmäßige externe Monitoring ausgeschlossen werden. Das folgende Kapitel zeigt die Limitationen, denen diese Studie unterworfen war.

4.2.1 Therapeuten

Durch die relativ lange Dauer von circa 3 Jahren, in denen die Studie durchgeführt wurde, kam es zu mehrfachem Wechsel im therapeutischen Personal. So wurden die Eingangsuntersuchungen mit Einschätzung des CGIs, die Gruppentherapiesitzungen, die individuellen Expositionen und die Interviews für HAMA und HAMD von verschiedenen Personen durchgeführt. Auch wenn es sich dabei immer um geschultes Personal handelte, sind Unterschiede in persönlicher Erfahrung und Arbeitsweise nicht zu vermeiden.

Ebenfalls nicht vermeidbar ist die zunehmende Erfahrung der Therapeuten mit dem spezifischen Krankheitsbild, die sie über die Dauer der Studie erwarben, und daraus resultierenden Veränderungen, eventuell Verbesserungen ihrer therapeutischen Arbeit.

Diese Faktoren sind kaum vermeidbar und eher typisch für universitäre Studien mit ihren meist eher jungen und oft wechselnden Mitarbeitern. Auch wenn das selbe Patientenkollektiv von den immer gleichen, sehr erfahrenen Therapeuten behandelt worden wäre, wären vermutlich ähnliche Ergebnisse zu erwarten, da der zentrale Punkt der Therapie im emotionalen Einlassen der Patienten auf die Expositionssituation besteht, und dieser nahezu immer erreicht wurde, unabhängig vom begleitenden Therapeuten.

4.2.2 Patienten

Bei der Randomisierung wurden die Patienten unglücklicherweise so aufgeteilt, dass die Mitglieder der Placebogruppe signifikant (HAMA, HAMD) oder im Trend (BDI) höhere Werte als die DCS-Gruppe aufwiesen. Außerdem hatte die Placebogruppe deutlich mehr Komorbiditäten. Diese Unterschiede sind so deutlich, dass es eher erstaunlich ist, dass die Gruppen sich nicht im Hauptzielkriterium PAS oder im Schweregrad CGI zu Beginn der Therapie unterscheiden. Diese Tatsache unterstützt die in Kapitel 4.1.3 geäußerte Hypothese eines floor-Effektes, da eine weniger stark betroffene DCS-Gruppe auch weniger Symptomreduktion erfahren kann.

Die durch die Randomisierung erfolgte ungleiche Verteilung der Geschlechter auf die Behandlungsarme dürfte keinen Einfluss auf das Ergebnis der Studie genommen haben, denn bisher sind in der Literatur keinerlei geschlechtsspezifische Wirkungen von D-Cycloserin berichtet worden. Deswegen, und auch auf Grund der niedrigen Effektstärken, können die in dieser Studie gefundenen geringen geschlechtsspezifischen Unterschiede als nicht bedeutsam gewertet werden.

Eine weitere nicht kontrollierbare Verfälschung der Ergebnisse kann durch die interindividuellen Unterschiede im Patientenkollektiv zustandekommen. Die Patienten mussten einen Teil der Fragebögen selbst ausfüllen und damit ihre Symptomausprägung selbst einschätzen. Dabei gibt es immer Personen, die ihre Situation / Symptome über- oder unterbewerten oder eine Tendenz aufweisen, immer mittlere Werte in Fragebögen anzugeben. Auch die Fähigkeit der Patienten, sich auf die Expositionen einzulassen und die eigenen Emotionen zu erleben ist unterschiedlich. Diese Effekte können nicht vor der Randomisierung ausgeglichen werden, sondern nur durch eine möglichst hohe Zahl an Probanden. Im Vergleich mit der Literatur liefert diese Studie durch ihre relativ hohe Zahl an eingeschlossenen Patienten recht verlässliche Ergebnisse.

Eventuell kann auch ein „Dankbarkeitseffekt“ etwas zu einem zu positiven Bild des Therapieerfolgs beigetragen haben. Nahezu alle Patienten äußerten sich in den Feedback-Runden am Ende der Studie und bei den Nachtreffen äußerst positiv und dankbar zu Therapie und Therapeuten. Es ist davon auszugehen, dass ihnen bewusst war, dass der Erfolg der Therapie durch ihre Angaben auf den Fragebögen gemessen wurde und das Therapeutenteam hoffte, möglichst gute Ergebnisse zu erhalten. Es ist

also nicht auszuschließen, dass die Patienten eine leichte Tendenz hatten, bei den post-Therapie-Bögen eher weniger schwere Symptome anzugeben. Dieser Effekt dürfte allgemein für alle therapeutischen Studien sein, könnte hier jedoch wegen des vergleichsweise großen Benefits der Patienten stärker ausgeprägt sein.

4.2.3 Gruppentherapie und Expositionen

In der Gruppentherapie kam es zu unterschiedlichen gruppendynamischen Effekten. Wie eine Gruppe interagiert, wieweit sich die einzelnen Teilnehmer einbringen können und ob jeder gleich von der Interaktion profitiert, ist nicht vorherzusagen und nicht vollständig von den Therapeuten auszugleichen. Auch waren die einzelnen Sitzungen nicht in allen Gruppen zu 100 Prozent identisch, da auf die jeweiligen Bedürfnisse der Patienten eingegangen wurde, um deren Therapieerfolg zu maximieren. So wurden in manchen Gruppen verstärkt kognitive Aspekte behandelt, in anderen dagegen wurde mehr Zeit für körperliche Ängste oder biographische Ursachen verwandt. Dies trifft jedoch auf jede Form der Gruppentherapie zu und ist nicht spezifisch für diese Studie.

Im Vergleich zu den anderen untersuchten Studien sind die durchgeführten Einzelexpositionen einzigartig. Hierbei kam es zu den meisten Abweichungen von einem streng standardisierten Schema. Zum einen wurden Situationen aufgesucht, die für die einzelnen Patienten persönlich am meisten angstbesetzt waren. Dadurch wurden viele sehr unterschiedliche Orte besucht (z.B. U-Bahnen, bestimmte Fahrstühle, Arbeitsämter). Zum anderen waren diese Situationen nicht standardisiert und damit komplett kontrollierbar. Der Therapeut hatte keinen Einfluss darauf, ob etwa die U-Bahn plötzlich mitten in einem Tunnel hält, oder wie viele Menschen sich gerade an einem Expositionsort befinden. Außerdem schwankte die Länge der Expositionen stark, es dauerte zwischen 30 Minuten und sechs Stunden, bis die Patienten die aufgesuchte Situation angstfrei verlassen konnten.

Aus therapeutischer Sicht ist dieses Vorgehen notwendig, sowohl um zuverlässig Panikattacken provozieren zu können, als auch um den Patienten in den für ihr Leben relevanten Situationen Mobilität zu ermöglichen.

4.2.4 Generalisierbarkeit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie einigen Einschränkungen unterlag, die sie nicht vollständig generalisierbar erscheinen lassen. Dies ist vor allem dadurch verursacht, dass sie neben dem wissenschaftlichen auch einem therapeutischen Anspruch gerecht werden musste, und damit eine vollständige Standardisierung im Konflikt mit individuellen Bedürfnissen der Patienten stand. Besonders bei den Einzelexpositionen kam es dabei zu Unterschieden, die durch die „real-life“-Situationen mit unberechenbaren äußeren Einflüssen noch verstärkt wurden. Diese Limitationen sind jedoch allgemein für klinische, psychotherapeutische Studien typisch, und durch die vergleichsweise große Anzahl an Probanden schränken sie die Aussagekraft dieser Studie nicht relevant ein. Dass durch die Randomisierung die D-Cycloserin-Gruppe leichter erkrankt war, könnte jedoch zur Ausprägung eines floor-Effektes beigetragen haben.

4.3 Übertragbarkeit in die klinische Praxis

Die hier durchgeführte kognitive Verhaltenstherapie mit Expositionen in Anlehnung an ein Manual von Markgraf und Schneider (1990) wird seit mehreren Jahren an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte erfolgreich eingesetzt. Durch ihren hohen Zeit- und Personalaufwand ist sie jedoch sehr kostenintensiv.

Die Ergebnisse der Studie sind aus therapeutischer Sicht ermutigend, zeigen sie doch die Effektivität intensiver psychotherapeutischer Arbeit.

Die sonstigen Studienbedingungen wie Patientenkollektiv und Medikamentenregime sind vergleichbar mit den bereits vorliegenden Studien. So zeigt diese Studie, dass die Behandlung mit D-Cycloserin nicht prinzipiell einer nicht-augmentierten Verhaltenstherapie mit Expositionen überlegen ist, wenn diese mit entsprechender Intensität durchgeführt wird.

Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass die Verhaltenstherapie alleine eine so deutliche Verbesserung der Symptomatik der Patienten erreichte, dass der Effekt von DCS nicht mehr zur Geltung kam, einem „Boden-Effekt“ (floor-Effekt) entsprechend.

Im PAS-Median-Split zeigte sich nur für die Gruppe der schwerer erkrankten Patienten ein statistischer Trend für einen DCS-Effekt in der PAS (gesamt und Subskala Einschränkungen) und im BAI zum Zeitpunkt post. An späteren Messpunkten hatte die Placebogruppe wieder aufgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass bei einer höheren Anzahl an Personen in dieser Subgruppe eine statistische Signifikanz erreicht worden wäre.

Zum einen fällt hierbei auf, dass D-Cycloserin anscheinend bei schwerer erkrankten Probanden stärker wirkt, was in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde. Eine Erklärung dafür könnte allerdings der schon angesprochene floor-Effekt sein, der in der Gruppe der leichter erkrankten Patienten eine DCS-Wirkung nicht messbar werden ließ. Andererseits wird aktuell, bei widersprüchlicher Studienlage, diskutiert, ob, und wenn ja wann, D-Cycloserin erst ab einer bestimmten Stärke oder nur bei bestimmten Arten von Angst wirkt. Allerdings wies auch die Gruppe mit dem niedrigeren basalen PAS-Werten deutlich pathologische Ängste (gespiegelt in einer CGI von 4 oder höher) auf,

so dass auf jeden Fall eine Wirkung von DCS wie in den bisherigen Studien zu erwarten war.

Zum anderen zeigt sich hier eine Ähnlichkeit zu den Studien zu Zwangsstörungen (Kushner et al. 2007, Storch et al. 2007, Wilhelm et al. 2008, Chasson et al. 2010). Diese berichten ebenfalls von einem DCS-Effekt, der an frühen Messzeitpunkten am stärksten ausgeprägt ist. Im Gegensatz zu den dort zur Mitte der Therapie festgestellten Gruppendifferenzen kam es bei dieser Studie zu Unterschieden direkt nach der Behandlung. Ob die Medikamenten- und Placebogruppe auch schon nach der ersten oder zweiten Exposition variierten, ist retrospektiv nicht mehr feststellbar. Ebenso ist nicht bekannt, aus welchen Gründen die Placebogruppe in dem Monat nach Ende der Therapie zu den Erfolgen der DCS-Gruppe aufschloss. Rein spekulativ wäre es möglich, dass der maximale Gruppenunterschied in dieser Studie schon nach der ersten oder zweiten Exposition erreicht wurde – also eher zur Mitte der Therapie, vergleichbar mit den Zwangsstörungsstudien- und die Placebogruppe schon mit der letzten Exposition im Behandlungserfolg aufschloss.

Chasson et al. (2010) kommen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass DCS nicht unbedingt den Therapieerfolg verstärkt, sondern vor allem das Einsetzen des Behandlungserfolges beschleunigt. Das würde für die Patienten eine schnellere Reduzierung ihres Leidensdrucks bedeuten, sie würden schneller Resultate durch die Therapie erfahren, was in einer geringeren Zahl an Therapieabbrüchen (wie von Kushner et al. (2007) berichtet) resultieren könnte.

Weitere Vorteile wären die sich daraus ergebenden Zeit- und Kosteneinsparungen, welche gerade vor dem Hintergrund der immer knapper werdenden Ressourcen des Gesundheitssystems von großer Bedeutung wären. Nur zum Vergleich: ein Antidepressivum, das bei gleichem Wirk- und Nebenwirkungsprofil wie die heute eingesetzten Medikamente, einen Beginn seiner Wirkung schon nach der ersten Anwendung zeigt, würde zu Recht als Erfolg der pharmazeutischen Forschung gewertet werden. Mit D-Cycloserin scheint nun eine Substanz vorzuliegen, die zumindest berechnete Hoffnungen macht, eine Beschleunigung der Wirkung von Expositionstherapien zu ermöglichen. Diese Beobachtungen bedürfen noch weiterer Sicherung, lassen den Einsatz von D-Cycloserin zur Augmentation von Expositionstherapien aber äußerst lohnenswert erscheinen.

4.4 Ausblick

Diese Studie zeigt keinen eindeutigen Vorteil der D-Cycloserin-augmentierten Expositionstherapie gegenüber Placebo und steht damit in Widerspruch zu bisherigen Studien mit Patienten mit anderen Angsterkrankungen. Nur in der Gruppe der schwer erkrankten Patienten zeigte sich unter DCS eine tendenziell schnellere Symptomreduktion. Diese Wirkung auf besonders schwer kranke Patienten ist bisher noch nicht beschrieben und muss noch weiter gesichert werden.

Die Ergebnisse können die bisherigen in der Literatur vorhandenen Belege für die Wirksamkeit von D-Cycloserin jedoch nicht entkräften. Vielmehr führt die Analyse der Ergebnisse zu der Hypothese, dass Aufgrund der Effizienz der gewählten Therapieform der Effekt von D-Cycloserin nicht mehr messbar war. Weitere Untersuchungen mit besonders schwer betroffenen Patienten oder mit einer weniger effektiven Therapieform (z.B. durch weniger Sitzungen / Expositionen) könnten die Wirkung von D-Cycloserin deutlicher zeigen, wobei die zweite Variante jedoch aus therapeutischer Sicht nur schwer vertretbar ist.

Zusammenfassend müssen die Effekte, die durch eine Augmentation von Expositionstherapien mit D-Cycloserin erreicht werden könnten, für den einzelnen Patienten und das Gesundheitssystem im Ganzen als so vorteilhaft betrachtet werden, dass weitere Forschung auf diesem Gebiet dringen anzuraten sind.

5 Zusammenfassung

Die Therapie der Agoraphobie mit Panikstörung stützte sich bisher auf zwei Säulen: Pharmakotherapie, vor allem mit Antidepressiva, und kognitiver Verhaltenstherapie mit Expositionstraining. Selbst die Kombination beider Methoden erzielte nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine langandauernde Vollremission. Ein neuer Ansatz ist die Augmentation der Expositionstherapie mit dem an NMDA-Rezeptoren bindenden Medikament D-Cycloserin. Dadurch soll der emotionale Lerneffekt der Expositionstherapie verstärkt werden. Einige wenige Studien zu anderen Angsterkrankungen konnten bereits die Wirksamkeit dieser Behandlung belegen.

In dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von D-Cycloserin-augmentierter Expositionstherapie untersucht. Behandelt wurden 44 Patienten mit der Diagnose einer Agoraphobie mit Panikstörung. Diese Probanden nahmen an 8 Sitzungen kognitiver Verhaltenstherapie im Gruppensetting teil. Zusätzlich erhielten sie je 3 Einzelexpositionen, in denen sie nach dem Flooding-Prinzip die individuell am meisten gefürchteten Situationen in Therapeutenbegleitung aufsuchten. Eine Stunde vor den Einzelexpositionen nahmen die Patienten 50 mg D-Cycloserin oder Placebo ein. Primäres Zielkriterium der Studie war die Veränderung in der Panik- und Agoraphobieskala (PAS).

Alle Patienten erzielten durch die Therapie eine deutliche Reduktion ihrer Beschwerden. D-Cycloserin konnte dieses Ergebnis nicht signifikant verbessern ($p=0,114$). Nur in der Untergruppe der schwerer erkrankten Patienten zeigten die Probanden, welche D-Cycloserin einnahmen, einen statistischen Trend ($p=0,075$) zur schnelleren Verringerung ihrer Symptomatik im Vergleich zur Placebogruppe. Dies jedoch nur direkt nach Ende der Therapie, an späteren Katamnesezeitpunkten war dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.

Diese Studie konnte keine signifikante Überlegenheit von D-Cycloserin augmentierter Therapie gegenüber einer umfangreichen reinen kognitiven Verhaltenstherapie zeigen. Die Effektivität der Verhaltenstherapie dürfte dazu beigetragen haben, dass ein Effekt

von D-Cycloserin nicht mehr sicher nachzuweisen war, vergleichbar mit einem floor-Effekt. Die schnellere Reduzierung der Symptomatik in der Untergruppe der stärker betroffenen Patienten ist aber ein deutlicher Vorteil. Diese Wirkung besonders auf schwerer erkrankte Patienten muss jedoch noch weiter erforscht werden.

6 Literaturverzeichnis

Andersen P, Sundberg SH, Sveen O, Wigström H. Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices. *Nature*. 1977 Apr 21;266(5604):736-7

Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S, Kunert HJ, Rütger E. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Jun;10(2):83-93

Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 May 17;283(19):2529-36.

Barnet RC, Miller RR. Second-order excitation mediated by a backward conditioned inhibitor. *J Exp Psychol Anim Behav Process*. 1996 Jul;22(3):279-96

Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE. NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *J Neurosci*. 2002 Jun 15;22(12):5239-49

Beck, A.T. and R.A.Steer.. *Manual for the revised Beck Depression Inventory*. The Psychological Corporation. TX, San Antonio 1988

Beck, A.T. and R.A.Steer.. *Beck Anxiety Inventory*. The Psychological Corporation. TX, San Antonio 1993

Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S178-93.

Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem*. 2001 Sep-Oct;8(5):229-42

Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973 Jul;232(2):331-56

Campeau S, Miserendino MJ, Davis M. Intra-amygdala infusion of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5 blocks acquisition but not expression of fear-potentiated startle to an auditory conditioned stimulus. *Behav Neurosci*. 1992 Jun;106(3):569-574

Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C. The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behav Res Ther*. 1985;23(1):35-44

Chasson GS, Buhlmann U, Tolin DF, et al. Need for speed: evaluating slopes of OCD recovery in behavior therapy enhanced with d-cycloserine. *Behav Res Ther*. 2010 Jul;48(7):675-9

Davis M, Walker DL, Lee Y. Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997 Nov 29;352(1362):1675-87

Davis M, Myers KM. The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction: clinical implications for exposure therapy. *Biol Psychiatry*. 2002 Nov 15;52(10):998-1007

Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R. Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry*. 2006 Aug 15;60(4):369-75

Delgado MR, Nearing KI, Ledoux JE, Phelps EA. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*. 2008 Sep 11;59(5):829-38

- Dravid SM, Burger PB, Prakash A, et al. Structural determinants of D-cycloserine efficacy at the NR1/NR2C NMDA receptors. *J Neurosci*. 2010 Feb 17;30(7):2741-54
- Falls WA, Miserendino MJ, Davis M. Extinction of fear-potentiated startle: blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *J Neurosci*. 1992 Mar;12(3):854-63
- Fanselow MS, LeDoux JE. Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron*. 1999 Jun;23(2):229-32
- Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999 May;23(5):743-60
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2006 Apr;188:305-12.
- Goosens KA, Maren S. NMDA receptors are essential for the acquisition, but not expression, of conditional fear and associative spike firing in the lateral amygdala. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(2):537-48
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Reviews* 1995;15:819-844
- Guastella AJ, Dadds MR, Lovibond PF, Mitchell P, Richardson R. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res*. 2006; 41(6):466-71
- Guastella AJ, Lovibond PF, Dadds MR, Mitchell P, Richardson R. 2007. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on extinction and fear conditioning in humans. *Behav Res Ther*. 2007 Apr;45(4):663-72
- Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
- Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23:56-62
- Hebb CO, Konzett H. The effect of certain analgesic drugs on synaptic transmission as observed in the perfused superior cervical ganglion of the cat. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1949; 35(3):213-7
- Henry Gray (1821–1865). *Anatomy of the Human Body*. 1918. (Accessed August 8th 2010, at <http://www.bartleby.com/107/illus717.html>)
- Heresco-Levy U, Kremer I, Javitt DC, et al. Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int J Neuro-psychopharmacol*. 2002;5(4):301-7
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Gelfin Y, et al. Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1-3):239-43
- Hoffmann J. Evaluation der Gruppentherapie für Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie der Charité. Diplomarbeit Humboldt-Universität Berlin 2005
- Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):298-304
- Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):621-32
- Hood WF, Compton RP, Monahan JB. D-cycloserine: a ligand for the N-methyl-D-aspartate coupled glycine receptor has partial agonist characteristics. *Neurosci Lett*. 1989 Mar 13;98(1):91-5
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602.
- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE (2006): The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*.;63(4):415-24

- Köster L, Siegmund A, Ströhle A. Stress hormones during situationally induced panic attacks. *German J Psychiatry* 2008;11:8
- Kushner MG, Kim SW, Donahue C, et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):833-4
- Kuriyama K, Honma M, Koyama S, Kim Y. d-cycloserine facilitates procedural learning but not declarative learning in healthy humans. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;95(4):505-9
- Ledgerwood L, Richardson R, Cranney J. Effects of D-cycloserine on extinction of conditioned freezing. *Behav Neurosci*. 2003;117(2):341-9
- Ledgerwood L, Richardson R, Cranney J. D-cycloserine and the facilitation of extinction of conditioned fear: consequences for reinstatement. *Behav Neurosci*. 2004;118(3):505-13
- Ledgerwood L, Richardson R, Cranney J. D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(8):841-7
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155-84
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci*. 1990 Apr;10(4):1062-9
- Lee JL, Milton AL, Everitt BJ. Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation. *J Neurosci*. 2006 Sep 27;26(39):10051-6
- Levy WB, Steward O. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res*. 1979 Oct 19;175(2):233-45
- Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature*. 1995 Jun 1;375(6530):400-4
- Mao SC, Hsiao YH, Gean PW. Extinction training in conjunction with a partial agonist of the glycine site on the NMDA receptor erases memory trace. *J Neurosci*. 2006 Aug 30;26(35):8892-9
- Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:897-931
- Margraf J, Schneider S. *Panik. Angstanfälle und ihre Behandlung*. 2 ed. Berlin 1990 Springer
- Martin PD, Shapiro ML. Disparate effects of long-term potentiation on evoked potentials and single CA1 neurons in the hippocampus of anesthetized rats. *Hippocampus*. 2000;10(3):207-12
- Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 May 15;148C(2):89-98
- Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature*. 1984 May 17-23;309(5965):261-3
- McAllister WR, McAllister DE, Scoles MT, Hampton SR. Persistence of fear-reducing behavior: relevance for the conditioning theory of neurosis. *J Abnorm Psychol*. 1986 Nov;95(4):365-72
- Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*. 2002 Nov 14;36(4):567-84
- Nader K. Memory traces unbound. *Trends Neurosci*. 2003 Feb;26(2):65-72
- Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 15;63(12):1118-26
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*. 1984 Feb 2-8;307(5950):462-5
- Otto MW, Basden SL, McHugh RK, et al. Effects of D-cycloserine administration on weekly nonemotional memory tasks in healthy participants. *Psychother Psychosom*. 2009;78(1):49-54

- Otto MW, Tolin DF, Simon NM, et al. Efficacy of d-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 15;67(4):365-70
- Pawlow IP. New Reseaches on Conditioned Reflexes. *Science*. 1923 Nov 9;58(1506):359-61
- Parnas AS, Weber M, Richardson R. Effects of multiple exposures to D-cycloserine on extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2005;83(3):224-31
- Quirk GJ, Reppas CB, LeDoux JE. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron*. 1995 Nov;15(5):1029-39
- Quirk GJ, Armony JL, LeDoux JE. Fear conditioning enhances different temporal components of tone-evoked spike trains in auditory cortex and lateral amygdala. *Neuron*. 1997 Sep;19(3):613-24
- Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*. 2006 Aug 15;60(4):337-43
- Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):56-72
- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1136-44
- Richardson R, Ledgerwood L, Cranney J. Facilitation of fear extinction by D-cycloserine: theoretical and clinical implications. *Learn Mem*. 2004 Sep-Oct;11(5):510-6
- Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res*. 2003 Mar 18;140(1-2):1-47
- Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning. *J Neurosci*. 2001 Sep 1;21(17):6889-96
- Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*. 2004 Sep 30;44(1):75-91
- Romanski LM, Clugnet MC, Bordi F, LeDoux JE. Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behav Neurosci*. 1993 Jun;107(3):444-50
- Rorick-Kehn LM, Hart JC, McKinzie DL. Pharmacological characterization of stress-induced hyperthermia in DBA/2 mice using metabotropic and ionotropic glutamate receptor ligands. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Dec;183(2):226-40
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33
- Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, et al. D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Jul;22(4):230-7
- Ströhle A. New pharmacological treatment approaches for anxiety disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(169):503-26
- Strukturformeln von D-Cycloserin und Glycin (Accessed August 8th 2010, at <http://de.wikipedia.org/wiki/Cycloserin> and <http://de.wikipedia.org/wiki/Glycin>)
- van Berckel BN, Lipsch C, Timp S, et al. Behavioral and neuroendocrine effects of the partial NMDA agonist D-cycloserine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1997 May;16(5):317-24.
- Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci*. 2002;22(6):2343-51

Erklärung an Eides statt

Ich, Fabian Golfels, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „D-Cycloserin-augmentierte Expositionstherapie bei Patienten mit Agoraphobie und Panikstörung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, im Juli 2011

Fabian Golfels

Curriculum vitae

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

Publikationsliste

Siegmund A, Golfels F, Finck C, Halisch A, R ath D, Plag J, Ströhle A. d-Cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. J Psychiatr Res. 2011 Mar 5

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ströhle für die jederzeit kompetente, freundliche und engagierte Unterstützung bei der Erstellung dieser Doktorarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. rer. nat. Anja Siegmund. Sie hat mit großem persönlichem Einsatz mir die für diese Arbeit notwendigen praktischen und theoretischen Fähigkeiten vermittelt und stand mir stets fachlich und menschlich zur Seite.

Danken möchte ich auch meiner Familie, Frau Elke Schmidt und Frau Maria Golfels, für ihre Unterstützung während des Entstehens dieser Arbeit.