

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

DISSERTATION

Analyse von Herzfrequenzvariabilität sowie der Effekte von D-Cycloserin  
und körperlicher Aktivität bei Patient\*innen mit Agoraphobie und  
Panikstörung im Verlauf einer kognitiven Verhaltenstherapie.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jennifer Lara Maria Mumm

aus Stuttgart (Bad Cannstatt)

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung .....	3
Abstract .....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Agoraphobie und Panikstörung .....	5
1.2 Herzfrequenzvariabilität.....	5
1.3 Kognitive Verhaltenstherapie.....	5
1.4 Augmentation der KVT durch D-Cycloserin und körperliche Aktivität.....	6
1.5 Fragestellungen.....	7
2. Material und Methodik.....	8
2.1 Studie 1 (Fragestellung 1 und 2).....	8
2.2 Studie 2 (Fragestellung 3) .....	10
2.3 Statistik.....	10
3. Ergebnisse.....	12
3.1 Fragestellung 1: HRV im Verlauf der KVT und während der Exposition.....	12
3.2 Fragestellung 2: Augmentation der KVT durch DCS.....	13
3.3 Fragestellung 3: Einfluss von körperlicher Aktivität auf die KVT .....	14
4. Diskussion .....	15
Literaturverzeichnis.....	19
Eidesstattliche Versicherung .....	23
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	24
Ausgewählte Publikationen .....	27
Publikation 1 .....	28
Publikation 2 .....	36
Publikation 3 .....	47
Lebenslauf.....	55
Komplette Publikationsliste.....	59
Danksagung .....	61

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Messwiederholungs-ANOVAs für HF HRV und RMSSD vor und nach der KVT ...	12
Tabelle 2: Messwiederholungs-ANOVAs der HRV zu Beginn und Ende der Exposition .....	12
Tabelle 3: Messwiederholungs-ANOVAs für DCS versus Placebo .....	13
Tabelle 4: Messwiederholungs-ANOVAs von Baseline zu post .....	15

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Werte der Ham-A zu den Zeitpunkten Baseline, post und follow-up.....	15
---	----

# Analyse von Herzfrequenzvariabilität sowie der Effekte von D-Cycloserin und körperlicher Aktivität bei Patient\*innen mit Agoraphobie und Panikstörung im Verlauf einer kognitiven Verhaltenstherapie

Jennifer Lara Maria Mumm

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin

## **Zusammenfassung**

Patient\*innen mit Angsterkrankungen weisen eine niedrigere Herzfrequenzvariabilität (HRV) auf als gesunde Menschen. Dies ist ein Hinweis auf ein weniger flexibles autonomes Nervensystem und mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen verbunden. Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) hat sich bei Angsterkrankungen als wirksam erwiesen. Da jedoch nicht alle Patient\*innen von der Therapie profitieren gibt es verschiedene Ansätze mit denen versucht wird, die Wirksamkeit der KVT zu verbessern. Insbesondere das Medikament D-Cycloserin (DCS), ein partieller Agonist am NMDA-Rezeptor, und körperliche Aktivität sind hierbei von Interesse. Mit den durchgeführten Studien soll daher überprüft werden, ob sich die HRV durch eine KVT verändert und DCS und moderate körperliche Aktivität die Wirksamkeit der KVT verbessern können.

Es wurden zwei randomisiert-kontrollierte Studien mit 73 beziehungsweise 77 Patient\*innen mit Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung durchgeführt, die eine manualisierte KVT mit in-vivo Expositionen erhielten. In der einen Studie wurde die HRV vor und nach der Therapie sowie zu Beginn und Ende der ersten Exposition erhoben. Zudem erhielten die Patient\*innen direkt nach jeder in-vivo Exposition 50 mg DCS oder Placebo. In der anderen Studie trainierten die Patient\*innen für 30 Minuten mit niedrig intensiver (30%  $VO_{2max}$ ) oder moderat intensiver (70%  $VO_{2max}$ ) Aktivität vor jeder in-vivo Exposition. Mit Hilfe von Fragebögen wurde der Therapieerfolg evaluiert.

Die Patient\*innen profitierten signifikant von den durchgeführten KVTs. Die HRV änderte sich nicht im Verlauf der Therapie, jedoch stiegen der „Square root of the mean squared differences of successive NN intervals“ (RMSSD) und die „high frequency“ HRV (HF HRV) von Beginn zum Ende der in-vivo Exposition an, was einen Hinweis auf vermehrte parasympathische Aktivität darstellt. Weder DCS noch moderate körperliche Aktivität verbesserten die Wirksamkeit der KVT signifikant im Vergleich zu Placebo und niedrig intensiver Aktivität. Es gab jedoch Hinweise darauf, dass moderate Aktivität zu einer beschleunigten Wirkung der KVT führen und DCS bei

schwer kranken Patient\*innen vom Ende der Therapie bis zum follow-up eine weitere Verbesserung der Symptomatik bewirken könnte.

### **Abstract**

Patients with anxiety disorders have a lower heart rate variability (HRV) than healthy controls. This might represent a less adaptive autonomic nervous system and is connected to a higher risk of cardiovascular diseases. Cognitive behavioral therapy (CBT) is a first line treatment for anxiety disorders. However, not all patients respond to this type of treatment, raising the interest in augmenting the effectiveness of CBT. Two strategies in focus are the partial NMDA receptor agonist d-cycloserine (DCS) and physical exercise. Therefore, the aim of the present studies is to investigate whether HRV changes in the course of a CBT and to find out whether DCS and exercise can improve CBT.

In two multicenter randomized controlled trials, 73 and 77 patients with agoraphobia with or without panic disorder received a manualized CBT including in-vivo exposures. In the first study HRV was recorded before and after CBT as well as at the beginning and at the end of the first in-vivo exposure. Patients received either 50 mg of DCS or placebo directly after each in-vivo exposure. In the second study, patients exercised for 30 minutes with moderate (70%  $VO_{2max}$ ) or low intensity (30%  $VO_{2max}$ ) directly before each in-vivo exposure. Clinical changes of anxiety symptoms were measured with help of questionnaires.

All patients improved significantly in both trials. HRV did not change from the beginning to the end of CBT, but the „Square root of the mean squared differences of successive NN intervals“ (RMSSD) and “high frequency” HRV (HF HRV) significantly increased during exposure, indicating an elevated parasympathetic activity at the end of exposure. Neither DCS nor moderate intensity exercise improved CBT significantly compared to placebo and low intensity exercise. Nevertheless, moderate intensity exercise seemed to speed up effects of CBT and DCS led to an improvement in a subgroup of severely ill patients in the follow-up period.

## **1. Einleitung**

### **1.1 Agoraphobie und Panikstörung**

Die Agoraphobie ist eine Angsterkrankung, die durch große Furcht und / oder Vermeidung in verschiedenen Situationen gekennzeichnet ist. Gemeinsam ist diesen Situationen, dass sie nicht schnell verlassen werden können oder Hilfe nicht schnell verfügbar ist (Dilling & Freyberger, 2017). Häufig betrifft dies öffentliche Verkehrsmittel, Fahrstühle, Menschenmengen oder weite Plätze. Betroffene erleben während der Angstreaktion auch starke physiologische Symptome wie z.B. Palpitationen, Schweißausbrüche oder Tremor. Manche Patient\*innen leiden unter einer zusätzlichen Panikstörung, die durch spontan auftretende, situationsungebundene Panikattacken gekennzeichnet ist.

### **1.2 Herzfrequenzvariabilität**

Eine Auffälligkeit von Patient\*innen mit Angsterkrankungen im Vergleich zu gesunden Menschen ist eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Chalmers, Quintana, Abbott, & Kemp, 2014). Unter der HRV versteht man die Variabilität der Intervalle zwischen einzelnen Herzschlägen. Nach dem neuroviszeralen Integrationsmodell (Friedman, 2007; Friedman & Thayer, 1998) spiegelt sich eine geringe HRV in einer verminderten Fähigkeit wider, adaptiv auf innere und äußere Anforderungen zu reagieren. Somit ist eine niedrigere HRV ein Hinweis auf ein weniger anpassungsfähiges autonomes Nervensystem. Die Relevanz der HRV zeigt sich auch in einer Metaanalyse von Buccelletti et al. (2009): Die Autor\*innen zeigten, dass Patient\*innen mit einer niedrigeren HRV ein vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem Myokardinfarkt haben. Bei Patient\*innen mit Angsterkrankungen konnte festgestellt werden, dass eine niedrige HRV mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (Celano, Daunis, Lokko, Campbell, & Huffman, 2016). Diese Erkenntnisse verdeutlichen das Interesse, die HRV von Patient\*innen mit Angsterkrankungen therapeutisch beeinflussen zu können, um letztendlich eine höhere Flexibilität des autonomen Nervensystems zu erreichen und das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zu reduzieren.

### **1.3 Kognitive Verhaltenstherapie**

Hierbei könnte die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) eine wichtige Rolle spielen. Patient\*innen mit Angsterkrankungen sollen in dieser Psychotherapie lernen mit angstbesetzten Situationen anders umzugehen, diese neu zu bewerten und somit eine

höhere Flexibilität in ihrem behavioralen und kognitiven Repertoire erlangen. Dies könnte eine positive Beeinflussung der HRV ermöglichen. Ein zentrales Element sind in-vivo Expositionen, in deren Rahmen Patient\*innen angstbesetzte Situationen ohne Einsatz von Sicherheits- und Vermeidungsverhalten aufsuchen. Ziel dieser Konfrontationen ist es, eine neue emotionale Lernerfahrung zu ermöglichen, zu erleben, dass die Angst nachlässt und dass erwartete Befürchtungen nicht eintreten. Die wenigen bisher durchgeführten Studien, die die HRV von Patient\*innen mit Angsterkrankungen vor und nach einer KVT untersuchten, lieferten inkonsistente Ergebnisse. Middleton und Ashby (1995) und Garakani et al. (2009) fanden einen signifikanten Anstieg der HRV nach einer KVT bei Patient\*innen mit Panikstörung. Diveky et al. (2013) und Prasko et al. (2011) fanden ebenfalls bei Patient\*innen mit Panikstörung eine KVT-induzierte Verbesserung einzelner HRV-Werte, die meisten Werte zeigten jedoch keine Veränderung. Mussgay und Rüdell (2004) konnten keine Veränderung der HRV durch die KVT bei Patient\*innen mit Agoraphobie und / oder Panikstörung feststellen.

#### **1.4 Augmentation der KVT durch D-Cycloserin und körperliche Aktivität**

In vielen Studien konnte die Wirksamkeit der KVT für Patient\*innen mit Agoraphobie und Panikstörung nachgewiesen werden (Mitte, 2005). Dennoch kann bei ca. 35% der Betroffenen keine vollständige Remission erreicht werden (Aaronson et al., 2008). Daher wurden in der Vergangenheit verschiedene Strategien gesucht, um die Wirksamkeit der KVT zu verbessern.

Insbesondere die als Antibiotikum entwickelte Substanz D-Cycloserin (DCS) zeigte hierbei vielversprechende Effekte (Mataix-Cols et al., 2017). Es handelt sich dabei um einen partiellen Agonisten des N-Methyl-D-Aspartat Rezeptors, der im basolateralen Nucleus der Amygdala auch einen Einfluss auf die synaptische Plastizität zu haben scheint. DCS verstärkt emotionales Lernen, indem es vermutlich die Konsolidierung dieser Lerninhalte verbessert. In den meisten Augmentationsstudien wurde das Medikament jeweils vor in-vivo Expositionen verabreicht. Dies birgt jedoch (theoretisch) den Nachteil, dass bei nicht erfolgreichen Expositionen (z.B. die Exposition wird mit großer Angst abgebrochen) auch negative Lerninhalte verstärkt werden könnten. Daher ist insbesondere eine Verabreichung von DCS nach erfolgreich durchgeführten Expositionen von Interesse, da so die Augmentation der gewünschten Lerninhalte sichergestellt werden kann. Dies wurde bisher in drei Studien

bei Patient\*innen mit Zwangserkrankungen (Mataix-Cols et al., 2014), Höhenphobie (Tart et al., 2013) und Agoraphobie mit Panikstörung (Hofmeijer-Sevink et al., 2017) untersucht, wobei DCS in keiner der Studien Placebo überlegen war.

Eine weitere Strategie, um die Wirksamkeit der KVT zu verbessern, könnte körperliche Aktivität darstellen. In einer Metaanalyse zeigten Stubbs et al. (2017), dass körperliche Aktivität die Symptome von Angsterkrankungen reduziert. Als mögliche Wirkfaktoren werden z.B. eine Erhöhung der Selbstwirksamkeit, eine Reduktion der Angstsensitivität und eine Konfrontation mit Körpersymptomen, die auch bei Angst auftreten, diskutiert (Asmundson et al., 2013). Bisher wurden zwei Studien zu körperlicher Aktivität vor in-vivo Expositionen im Rahmen einer KVT bei Patient\*innen mit Angsterkrankungen durchgeführt. In einer Studie zur Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung trainierten die Teilnehmer\*innen vor Expositionen für 30 Minuten mit moderater Intensität, was zu einem besseren Therapieergebnis führte als Expositionen ohne vorherige körperliche Aktivität (Powers et al., 2015). Jacquart et al. (2017) ließen Patient\*innen mit Höhenphobie vor einer virtuellen Exposition entweder 30 Minuten trainieren oder sitzen. Die Höhenphobie verbesserte sich signifikant durch die virtuelle Exposition, es gab jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zusammenfassend stellt sich die Frage, ob die Wirksamkeit der KVT von Patient\*innen mit Agoraphobie durch das Medikament DCS oder durch körperliche Aktivität verbessert werden kann und ob sich eine klinische Verbesserung positiv auf die HRV der Patient\*innen auswirkt.

### **1.5 Fragestellungen**

- 1) Kann die HRV von Patient\*innen mit Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung durch eine KVT mit in-vivo Expositionen verändert werden? Verändert sich die HRV während einer Exposition? (Publikation 1)
- 2) Kann die Wirksamkeit einer KVT bei Patient\*innen mit Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung durch die Verabreichung von DCS im Vergleich zu Placebo nach in-vivo Expositionen verändert werden? (Publikation 2)
- 3) Kann die Wirksamkeit einer KVT bei Patient\*innen mit Agoraphobie und Panikstörung durch körperliche Aktivität vor in-vivo Expositionen verändert werden? (Publikation 3)

## **2. Material und Methodik**

Die Daten wurden im Rahmen von zwei randomisiert-kontrollierten, multizentrischen Studien erhoben, die bei ClinicalTrials.gov registriert wurden (Identifier: Studie 1: NCT01928823, Studie 2: NCT01928810). Um Kontraindikationen gegenüber Expositionen auszuschließen, wurden vor Studieneinschluss alle Patient\*innen körperlich untersucht, sowie ein EKG und eine laborchemische Untersuchung durchgeführt. Bestehende Medikationen mussten mindestens vier Wochen vor Studieneinschluss und über den kompletten Studienverlauf unverändert bleiben.

### **2.1 Studie 1 (Fragestellung 1 und 2)**

Die Ethikkommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales stimmte dem Vorhaben zu (Eudra-CT: 2011-001398-19). Es wurden 73 Patient\*innen (Alter:  $M = 37.53$ ,  $SD = 12.15$ ) mit Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung in der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Zentrum für Psychotherapie der Humboldt-Universität zu Berlin eingeschlossen. Die Diagnosen wurden mit Hilfe der IDCL-Checklisten (Hiller, Zaudig, & Mombour, 1994) gestellt.

Alle Patient\*innen erhielten eine manualisierte KVT, die aus 12 Sitzungen bestand (T1 – T12) und Diagnostik, Therapie und follow-up umfasste. Dabei wurden drei in-vivo Expositionen durchgeführt. Spätestens 30 Minuten nach dem Ende jeder Exposition wurden 50 mg DCS oder Placebo doppelblind verabreicht. Zu vier verschiedenen Messzeitpunkten wurden von den Patient\*innen Fragebögen ausgefüllt: Beim ersten Diagnostiktermin (T1), zu Therapiebeginn (T4), zu Therapieende (T10) und vier Wochen später beim follow-up (T11). Es wurde jeweils die deutsche Version der folgenden Fragebögen verwendet: Panic and Agoraphobia Scale (PAS, Selbst- und Fremdrating; Bandelow, 1997), Clinical Global Impression (CGI; Guy, 1976), Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ; Ehlers & Margraf, 2001), Body Sensations Questionnaire (BSQ; Ehlers & Margraf, 2001), Mobility Inventory (MI; Ehlers & Margraf, 2001), Anxiety Sensitivity Index (ASI; Reiss, Peterson, Gursky, & McNally, 1986), Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck & Steer, 1993), Beck Depression Inventory II (BDI; Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996) und das Brief Symptom Inventory (BSI; Franke, 2000). Die PAS diente hierbei als primärer Endpunkt.

Für die Messung der HRV wurde die Pulsuhr RS800CX mit dem zugehörigen Akzelerometer (zur Messung von Bewegung) von Polar Electro Oy (Finnland, Kempele) verwendet. Es fanden zwei Ruhemessungen statt: Zu Therapiebeginn (T4)



und beim follow-up (T11). Hierfür wurden die Patient\*innen gebeten, ruhig auf einem Stuhl zu sitzen. Die Task Force (1996) empfiehlt 5-Minuten Messungen miteinander zu vergleichen, daher wurde dieses Intervall für alle HRV Messungen festgelegt. Auch während der ersten Exposition wurde die HRV mit der Pulsuhr aufgezeichnet. Für die vorliegende Auswertung der HRV zu Beginn und Ende der in-vivo Exposition wurde die erste der drei Expositionen ausgewählt, da die Patient\*innen zu diesem Zeitpunkt noch kein DCS / Placebo erhalten hatten (die Verabreichung erfolgte nach der Exposition). Um die ersten fünf Minuten der Exposition mit den letzten fünf Minuten der Exposition vergleichen zu können, protokollierten die Therapeut\*innen die Uhrzeit des Beginns und Endes der Exposition. Zudem wurde die Angst der Patient\*innen zu diesen Zeitpunkten festgehalten. Diese wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala von 0 (= keine Angst) bis 10 (= extreme Angst) erhoben. Zusätzlich trugen die Patient\*innen den Akzelerometer, um Bewegungen aufzuzeichnen. Ausschließlich bewegungsfreie 5-Minuten Intervalle von Beginn und Ende der Exposition wurden in die Analyse der HRV einbezogen. Zudem musste die Minute vor analysierten 5-Minuten Intervallen bewegungsfrei sein, um eine Konfundierung der Daten durch Bewegung zu vermeiden. Daten mit Artefakten oder technischen Problemen wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die HRV kann auf verschiedene Arten berechnet werden. Die häufigsten beiden Methoden sind die zeitbasierte und die frequenzbasierte Auswertung. Hinsichtlich der zeitbasierten Analyse ist der „Square root of the mean squared differences of successive NN intervals“, auch RMSSD genannt, ein häufig verwendeter Parameter, der besonders robust gegen Einflüsse der Atmung zu sein scheint (Hill & Siebenbrock, 2009; Task Force, 1996). Mit Hilfe des RMSSD wird die Aktivität des parasympathischen Nervensystems abgebildet. Bei der Analyse der frequenzbasierten HRV wird meist eine Fast Fourier Transformation durchgeführt, um die entsprechenden Parameter zu erhalten (Quintana, Alvares, & Heathers, 2016). Das Frequenzband von 0.15-0.4 Hz wurde als „high frequency“ HRV (HF HRV) definiert und hat sich ebenfalls als Maß des Parasympathikus etabliert. Um die Parameter der HRV zu erhalten, wurden die Daten mit der Software Polar ProTrainer 5 (Polar Electro Oy) vorverarbeitet. Dabei wurde die Filterleistung auf „moderat“ gesetzt und die minimale Schutzzone betrug 6 S/min. Mit Unterstützung eines Facharztes der Kardiologie wurden die Daten zusätzlich visuell auf Artefakte überprüft. Im Anschluss wurden die Daten in das Programm Kubios HRV der University of

Finland (Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-aho, & Karjalainen, 2014) übertragen und die Parameter RMSSD und HF HRV (Frequenzband von 0.15-0.4Hz) für die jeweiligen 5-Minuten Intervalle bestimmt.

## **2.2 Studie 2 (Fragestellung 3)**

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligte das Projekt (EA1/223/10). An der Charité - Universitätsmedizin Berlin, der Humboldt-Universität zu Berlin und der Technischen Universität Dresden wurden insgesamt 77 Patient\*innen (Alter:  $M = 36.7$ ,  $SD = 10.0$ ) mit Agoraphobie und Panikstörung mit Hilfe des CID-I (Essau & Wittchen, 1993) diagnostiziert und in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patient\*innen wurde eine Spiroergometrie durchgeführt, um die individuellen Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme zu ermitteln ( $VO_{2max}$ ). Die Patient\*innen erhielten eine manualisierte KVT mit 14 Sitzungen, wobei fünf in-vivo Expositionen stattfanden. Vor jeder Exposition liefen die Patient\*innen für 30 Minuten entweder niedrig intensiv (30% der Herzfrequenz der  $VO_{2max}$ ) oder moderat intensiv (70% der Herzfrequenz der  $VO_{2max}$ ) auf einem Laufband. Die Datenerhebung erfolgte zu drei verschiedenen Messzeitpunkten (zu Baseline = direkt vor der Therapie, post = nach der Therapie und zu follow-up = sechs Monate nach der letzten Sitzung) durch geschulte Assessoren sowie Selbstratings der Patient\*innen. Hierfür wurden folgende Fragebögen verwendet: Hamilton Anxiety Scale (Ham-A; Hamilton, 1959), Mobility Inventory (MI; Ehlers & Margraf, 2001), Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ; Ehlers & Margraf, 2001), Body Sensations Questionnaire (BSQ; Ehlers & Margraf, 2001), Panic and Agoraphobia Scale (PAS, Selbstrating; Bandelow, 1997) und EuroQol (EQ-5D; Rabin & Charro, 2001). Die Ham-A und das MI wurden hierbei als primäre Endpunkte festgelegt.

## **2.3 Statistik**

Die Daten wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Studie 1: Version 24, Studie 2: Version 22) ausgewertet. Es wurde zweiseitig getestet und  $\alpha$  auf .05 festgelegt.

Für die **erste Fragestellung** wurden nur vollständige Datensätze ausgewertet, bei denen die Daten der HRV vor und nach der Therapie vorhanden waren, beziehungsweise zu Beginn und Ende der Exposition. Insgesamt ergaben sich für die Analyse der HRV während der Exposition 27 Datensätze und für den Vergleich der HRV vor und nach der Therapie waren 29 Datensätze vorhanden. Da durch

Bewegung, technische Probleme und Artefakte mehr als die Hälfte der Daten nicht ausgewertet werden konnte, wurden die Daten nicht geschätzt oder ersetzt. Zur Überprüfung der Veränderung der Ruhe-HRV im Verlauf der Therapie wurden Messwiederholungs-ANOVAs gerechnet mit Behandlungsarm (DCS / Placebo) als Zwischenssubjektfaktor und HRV zu den zwei Zeitpunkten vor der Therapie und follow-up (T4 / T11) als Innersubjektfaktor. Hinsichtlich der HRV während der ersten Exposition wurden Messwiederholungs-ANOVAs durchgeführt mit der HRV zu den zwei Zeitpunkten (Beginn der Exposition / Ende der Exposition) als Innersubjektfaktor. Da bekannt ist, dass Alter, Geschlecht und Psychopharmakotherapie einen Einfluss auf die HRV haben können, wurde dies vorab mit Hilfe von Pearson's Korrelationen und unabhängigen T-Tests überprüft. Nicht normalverteilte Werte der HRV wurden log-transformiert (auf der Basis 10).

Für die **zweite Fragestellung** wurden die Daten der Dropouts ( $N = 4$ ) mit Hilfe der Imputationsmethode expectation maximization geschätzt und für die Auswertung die gesamte „intention to treat“ Stichprobe ( $N = 73$ ) verwendet. Im Anschluss wurden Messwiederholungs-ANOVAs gerechnet mit Behandlungsarm (DCS / Placebo) als Zwischenssubjektfaktor und den Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten (T1 / T4 / T10 / T11) als Innersubjektfaktoren. Zuvor wurde die Sphärizität mit Hilfe von Mauchly's Test überprüft und, falls diese verletzt wurde, mit der Greenhouse-Geisser-Korrektur adjustiert. Die Patient\*innen wurden mit Hilfe eines Median-Splits in je zwei Gruppen geteilt, um folgende Subgruppen separat analysieren zu können: Schwer kranke Patient\*innen (Mediansplit PAS Fremdrating zu T1), Patient\*innen mit hoher Angst während der Exposition (Mediansplit der durchschnittlichen Maximalangst während der Expositionen) und Patient\*innen mit großer Angstreduktion während der Exposition (Mediansplit der durchschnittlichen Angstreduktion während der Expositionen). Im Anschluss daran wurden die Messwiederholungs-ANOVAs mit diesen Subgruppen erneut berechnet.

Für die **dritte Fragestellung** wurden fehlende Werte und Dropouts ( $N = 26$ ) mit Hilfe des expectation maximization Algorithmus imputiert. Es wurden Messwiederholungs-ANOVAs (adjustiert für die Baselinewerte zu körperlicher Aktivität) durchgeführt mit Behandlungsarm (niedrig intensiv / moderat intensiv) als Zwischenssubjektfaktor und den einzelnen Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten (Baseline / post) und separat für (post / follow-up) als Innersubjektfaktoren. Da es zwei verschiedene

primäre Endpunkte bei den Fragebögen gab (MI und Ham-A), wurden die Ergebnisse der primären Endpunkte Bonferroni korrigiert und  $\alpha$  hierfür auf .025 festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Fragestellung 1: HRV im Verlauf der KVT und während der Exposition

In den Analysen zur HRV vor und nach der KVT hatten Psychopharmakotherapie und Geschlecht keinen Einfluss auf die HRV. Das Alter zeigte signifikante Korrelationen mit dem RMSSD (vor der KVT:  $r = -.32$ ,  $p = .09$ ; follow-up:  $r = -.44$ ,  $p = .02$ ) und der HF HRV (vor der KVT:  $r = -.30$ ,  $p = .12$ ; follow-up:  $r = -.53$ ,  $p < .01$ ). Daher wurde das Alter als Kovariate bei den ANOVAs hinzugefügt. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität war bei allen Analysen erfüllt (getestet mit Levene's Test). Es ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Messwiederholungs-ANOVAs für HF HRV und RMSSD vor und nach der KVT

	vor der KVT (T4)		follow-up (T11)		F	p	df	Partielles $\eta^2$
	M	SD	M	SD				
RMSSD	35.03	21.09	29.54	16.49	0.01	.93	1	.00
Log HF HRV	2.47	0.59	2.34	0.55	0.24	.63	1	.01
HF HRV	548.79	508.88	435.41	575.36				

*N = 29, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Log = log-transformierte Werte, F-Statistik: Faktor Zeit (T4 / T11), Tabelle übernommen und übersetzt aus Mumm et al. (2019).*

Bei der Untersuchung der HRV zu Beginn und Ende der Exposition (Ergebnisse siehe Tabelle 2) wurde die Psychopharmakotherapie als Zwischensubjektfaktor in die ANOVAs aufgenommen, da sich Patient\*innen mit und ohne Psychopharmakotherapie signifikant in der HRV unterschieden (HF HRV: Beginn:  $t(25) = 3.12$ ,  $p < .01$ ; Ende:  $t(25) = 3.30$ ,  $p < .01$ , RMSSD: Beginn:  $t(25) = 3.14$ ,  $p < .01$ ; Ende:  $t(25) = 3.62$ ,  $p < .01$ ). Alter und Geschlecht beeinflussten die HRV nicht. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität war erfüllt, da Levene's Tests nicht signifikant waren.

Tabelle 2: Messwiederholungs-ANOVAs der HRV zu Beginn und Ende der Exposition

	Beginn der Exposition		Ende der Exposition		F	p	df	Partielles $\eta^2$
	M	SD	M	SD				
Log RMSSD	1.21	0.25	1.27	0.22	6.04	.02*	1	.20
RMSSD	19.01	9.93	21.22	11.01				
Log HF HRV	2.01	0.57	2.17	0.47	8.47	<.01**	1	.25
HF HRV	201.74	215.89	254.21	281.89				

*N = 27, \* =  $p < .05$ , \*\* =  $p < .01$ , M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Log = log transformierte Werte, F-Statistik: Faktor Zeit (Beginn / Ende der Exposition), Tabelle übernommen und übersetzt aus Mumm et al. (2019).*

Die Messwiederholungs-ANOVAs ergaben signifikante Innersubjekteffekte hinsichtlich eines Anstiegs des RMSSD und der HF HRV vom Beginn zum Ende der Exposition. Patient\*innen mit Psychopharmakotherapie zeigten signifikant geringere Werte der HF HRV ( $F(1,25) = 11.39, p < .01$ ) und des RMSSD ( $F(1,25) = 12.43, p < .01$ ) während der Expositionen im Vergleich mit Patient\*innen ohne Psychopharmakotherapie. Es gab keine signifikanten Interaktionseffekte.

### 3.2 Fragestellung 2: Augmentation der KVT durch DCS

Es zeigten sich beim ersten Diagnostiktermin (T1) signifikante Unterschiede zwischen der Placebo- und der DCS-Gruppe hinsichtlich Alter ( $t(71) = 2.46, p = .02$ ) und Krankheitsdauer ( $t(50,98) = 3.62, p < .01$ ). Bei allen anderen soziodemographischen und klinischen Daten zu T1 ergaben sich keine Unterschiede. Bei Aufnahme von Alter / Krankheitsdauer als Kovariaten der Messwiederholungs-ANOVAs änderten sich die dargestellten Ergebnisse nicht. Alle signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Messwiederholungs-ANOVAs für DCS versus Placebo

	Effekte	F	df	p
PAS Fremdrating	Zeit	158.68	2.42, 171.97	< .001 ***
PAS Selbstrating	Zeit	87.28	2.51, 178.20	< .001 ***
ACQ	Zeit	88.59	2.51, 178.06	< .001 ***
	Zeit * Gruppe	3.22	2.51, 178.06	.03 *
BSQ	Zeit	58.33	2.03, 143.78	< .001***
MI allein	Zeit	119.96	1.70, 120.42	< .001***
MI begleitet	Zeit	68.06	2.05, 145.37	< .001***
ASI	Zeit	112.43	2.04, 144.94	< .001***
BAI	Zeit	50.63	2.48, 176.25	< .001***
BDI	Zeit	56.10	2.23, 158.54	< .001***
BSI	Zeit	66.36	2.08, 147.83	< .001***
CGI	Zeit	257.93	2.38, 169.06	< .001***
	Gruppe	9.90	1, 71	< .002**

Faktor Zeit: T1, T4, T10 und T11, Faktor Gruppe: DCS (N=36) versus Placebo (N=37), \*= $p < .05$ , \*\*= $p < .01$ , \*\*\*= $p < .001$ , PAS = Panic and Agoraphobia Scale, ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire, BSQ = Body Sensations Questionnaire, MI = Mobility Inventory, ASI = Anxiety Sensitivity Index, BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI = Beck Depression Inventory II, BSI = Brief Symptom Inventory, CGI = Clinical Global Impression, Tabelle übernommen und übersetzt aus Pyrkosch et al. (2018).

Die Messwiederholungs-ANOVAs wiesen signifikante Innersubjekteffekte bezüglich einer Verbesserung im Verlauf der KVT bei allen Fragebögen auf. Der Zwischensubjektfaktor Gruppe zeigte, dass Patient\*innen der DCS-Gruppe bei allen Messzeitpunkten signifikant stärkere Symptome auf dem CGI aufwiesen als die

Placebo-Gruppe. Bis auf den ACQ gab es keine signifikanten Interaktionen. Diese Interaktion kann darauf zurückgeführt werden, dass der ACQ in der DCS-Gruppe zwischen dem ersten Diagnostiktermin (T1) und dem Beginn der KVT (T4) sank, während er in der Placebo-Gruppe anstieg ( $F(1,71) = 8.44, p = .01$ ). In dieser Zeit wurde noch keine Studienmedikation verabreicht und somit ist die Interaktion nicht darauf zurückführbar.

Hinsichtlich der Messwiederholungs-ANOVAs der drei Subgruppen zeigte sich bei den Interaktionen, dass sich die Symptome der Patient\*innen mit DCS im Vergleich zu Placebo in der Phase vom Ende der Therapie (T10) zum follow-up (T11) stärker verbesserten. Dieses Ergebnis wurde für die Gruppe der schwer kranken Patient\*innen auf folgenden Fragebögen signifikant: PAS Selbstrating ( $p = .045$ ), ASI ( $p = .049$ ), und BSI ( $p = .03$ ). Bei den Patient\*innen mit hoher Angstreduktion während der Exposition wurde die Interaktion zwischen T10 und T11 bei der PAS Fremdrating signifikant ( $p = .047$ ). Bei den Patient\*innen mit hoher Angst während der Exposition wurde keine Interaktion eines Fragebogens signifikant.

### **3.3 Fragestellung 3: Einfluss von körperlicher Aktivität auf die KVT**

Hinsichtlich soziodemografischer Daten gab es zur Baseline keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen.

Die Messwiederholungs-ANOVAs von Baseline zu post zeigten signifikante Innersubjekteffekte bei allen Fragebögen. Die Symptomatik der Patient\*innen beider Gruppen besserte sich somit signifikant von Baseline zu post. Es zeigte sich ein Trend in Richtung Signifikanz bei einer Interaktion: Patient\*innen in der moderat intensiven Gruppe verbesserten sich auf der Ham-A stärker, als die niedrig intensiv trainierenden Patient\*innen ( $p = .045$ , Bonferroni korrigiert). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

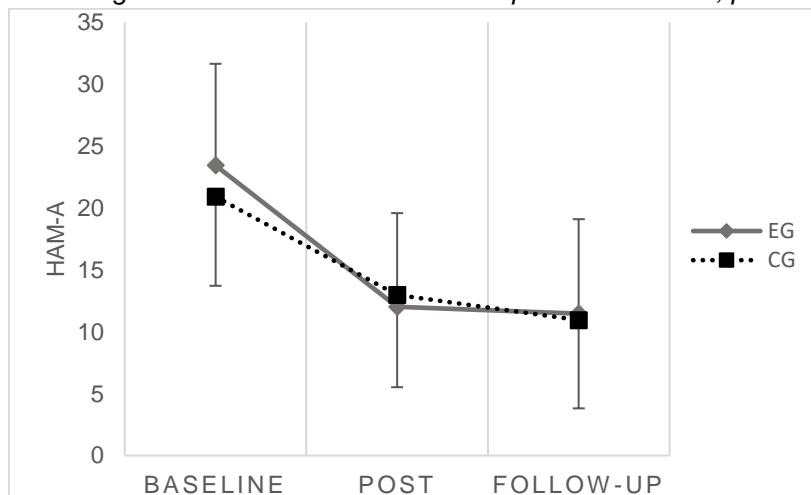
Die Patient\*innen beider Gruppen verbesserten sich auch von post zu follow-up signifikant auf dem MI ( $F(1, 74) = 20.48, p < .001$ ), der PAS ( $F(1, 74) = 13.76, p < .001$ ) und dem BSQ ( $F(1, 74) = 9.62, p = .003$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Interaktionen. Post-hoc Tests zeigten, dass sich die Patient\*innen der niedrig intensiven Gruppe auf der Ham-A signifikant von post zu follow-up ( $t(37) = 2.10, p = .04$ ) verbesserten, während die Patient\*innen der moderat intensiven Gruppe keine signifikante Veränderung zeigten ( $t(38) = 0.64, p = .52$ ).

Tabelle 4: Messwiederholungs-ANOVAs von Baseline zu post

	Effekt	df	F	p	$\eta^2_p$
Ham-A	Zeit	1 / 74	62.67	< .001	.459
	Gruppe	1 / 74	0.16	.687	.004
	Zeit x Gruppe	1 / 74	4.15	.045	.053
PAS	Zeit	1 / 74	41.66	<.001	.360
	Gruppe	1 / 74	0.61	.438	.008
	Zeit x Gruppe	1 / 74	<0.01	.999	<.001
MI	Zeit	1 / 74	159.21	<.001	.683
	Gruppe	1 / 74	2.09	.152	.027
	Zeit x Gruppe	1 / 74	0.60	.807	.001
ACQ	Zeit	1 / 74	74.45	<.001	.502
	Gruppe	1 / 74	0.67	.415	.009
	Zeit x Gruppe	1 / 74	1.70	.197	.022
BSQ	Zeit	1 / 74	84.67	<.001	.534
	Gruppe	1 / 74	0.43	.513	.006
	Zeit x Gruppe	1 / 74	0.01	.943	<.001
EQ-5D	Zeit	1 / 74	32.64	<.001	.306
	Gruppe	1 / 74	0.06	.807	.001
	Zeit x Gruppe	1 / 74	1.33	.252	.018

Faktor Zeit: Baseline und post, Faktor Gruppe: moderat intensives (N = 39) versus niedrig intensives Training (N = 38), Ham-A = Hamilton Anxiety Scale, MI = Mobility Inventory, PAS = Panic and Agoraphobia Scale, ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire, BSQ = Body Sensations Questionnaire, EQ-5D = EuroQol, Tabelle übernommen und übersetzt aus Bischoff et al. (2018).

Abbildung 1: Werte der Ham-A zu den Zeitpunkten Baseline, post und follow-up



EG = moderat intensiv trainierende Gruppe, CG = niedrig intensiv trainierende Gruppe, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen, Abbildung übernommen aus Bischoff et al. (2018).

#### 4. Diskussion

Die Symptome der Patient\*innen beider Studien verbesserten sich signifikant durch die KVTs. Die HRV änderte sich, trotz klinischer Verbesserung, vom Beginn zum Ende der Therapie nicht. Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Anstieg der HRV innerhalb der ersten Exposition. Dies spricht für eine vermehrte parasympathische

Aktivität im Verlauf der in-vivo Exposition bei gleichzeitiger Reduktion der Angst. Hinsichtlich der Wirksamkeit der KVT konnte kein Unterschied zwischen Patient\*innen mit DCS oder Placebo gefunden werden. Erst bei Betrachtung der Subgruppen, vor allem in der Gruppe der schwerer kranken Patient\*innen, fand sich vom Therapieende zum follow-up ein besserer Verlauf in der DCS-Gruppe. Moderat intensive körperliche Aktivität konnte die Wirkung der KVT im Vergleich zu niedrig intensiver Aktivität nicht verbessern, allerdings zeigte sich ein Trend dahingehend, dass die Patient\*innen der moderat intensiven Gruppe schneller von der Psychotherapie profitierten, als die niedrig intensiv trainierenden Patient\*innen. Zum follow-up unterschied sich der Therapieerfolg in beiden Gruppen nicht mehr.

Hinsichtlich der vorliegenden Untersuchung zur HRV deuten die Ergebnisse nicht darauf hin, dass sich die HRV gemeinsam mit einer Symptomverbesserung ändert. Die bisher durchgeführten Studien zur HRV im Kontext der KVT bei Patient\*innen mit Angsterkrankungen weisen sehr uneinheitliche Ergebnisse auf. Hierbei könnte die Therapiedauer eine Rolle spielen. Die KVT in der vorliegenden Studie dauerte ohne Diagnostik und follow-up sechs Wochen (mit zwei Sitzungen pro Woche). Es wäre möglich, dass es eines längeren Zeitraums bedarf, bis sich eine klinische Verbesserung von Angstsymptomen positiv auf die HRV auswirkt, wie sie bei den Studien von Garakani et al. (2009) und Middleton und Ashby (1995) (beide 12 Wochen KVT) gefunden wurde. Im Gegensatz dazu betrug die Therapiedauer bei Mussgay und Rüdell (2004), Prasko et al. (2011) und Diveky et al. (2013) nur sechs Wochen beziehungsweise 42 Tage. Die Autor\*innen dieser Studien konnten entweder keine oder nur signifikante Veränderungen einzelner HRV-Parameter feststellen. Zudem weisen die Ergebnisse einer Studie von Braeken et al. (2013) darauf hin, dass es genetische Einflüsse der HRV geben könnte, die somit nicht durch eine KVT beeinflussbar wären: Schwangere Frauen, die in der Vergangenheit eine Panikstörung hatten, wiesen eine niedrigere HRV auf, als schwangere Frauen ohne Panikstörung in der Anamnese. Auch die Kinder der in der Vergangenheit an einer Panikstörung erkrankten Mütter, wiesen eine niedrigere HRV auf als Kinder von Müttern ohne Panikstörung.

Der Anstieg der HRV während der Exposition weist auf eine vermehrte Parasympathikus-Aktivität am Ende der Exposition hin, die vermutlich im Zusammenhang mit der Flexibilisierung des Verhaltens und somit einer Reduktion der



Angst zusammenhängt. Trotz dieser erfolgreichen Reaktion des autonomen Nervensystems auf angstbesetzte Situationen, änderte sich die HRV im Verlauf der KVT nicht. Möglicherweise bedarf es mehr als drei erfolgreiche Expositionen, um langfristige Effekte auf das autonome Nervensystem zu erzielen. Die Einnahme von Psychopharmaka hatte keinen Einfluss auf die Messung der Ruhe-HRV, jedoch auf die HRV während der Expositionen. Die nicht vorhandenen Unterschiede der Ruhe-HRV passen zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von Alvares, Quintana, Hickie, and Guastella (2016). Die Autor\*innen zeigten, dass die Ruhe-HRV bei Patient\*innen mit Angsterkrankungen durch eine Psychopharmakotherapie nicht verändert ist. Es stellt sich also die Frage, warum die HRV während der Exposition bei Patient\*innen mit Psychopharmakotherapie niedriger war als bei den Patient\*innen ohne Psychopharmakotherapie. Hierfür sind zwei Erklärungen denkbar: Zum einen zeigten Patient\*innen mit Psychopharmakotherapie zu Beginn der Exposition weniger Angst ( $M = 3.75$ ), als Patient\*innen ohne Psychopharmakotherapie ( $M = 5.09$ ). Wenn ein Patient mit Agoraphobie zu Beginn der Exposition mit starker Angst reagiert, könnte dies eine durchaus adaptive Reaktion sein und daher mit einer höheren HRV einhergehen. Die psychophysiologische Aktivierung während der Exposition könnte durch die Psychopharmakotherapie reduziert sein, was sich in einer niedrigeren HRV und weniger Angst während der Exposition zeigen könnte. Zum anderen waren Patient\*innen mit einer Psychopharmakotherapie bereits deutlich länger erkrankt ( $M = 102.29$  Monate) als Patient\*innen ohne Psychopharmakotherapie ( $M = 56.64$ ). Dies könnte sich in einer deutlich weniger flexiblen HRV widerspiegeln und die signifikant geringeren Werte während der Exposition erklären.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass es keine gesunde Vergleichsgruppe gab, um sicherzugehen, dass die vorliegenden Werte der HRV tatsächlich niedrig waren. Jedoch sind die in der Studie erhobenen Werte niedriger als die von Nunan, Sandercock, and Brodie (2010) vorgeschlagenen HRV Normwerte (RMSSD: 42ms vs. 35.03ms und HF HRV: 657ms<sup>2</sup> vs. 548.79ms<sup>2</sup>). Eine große Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die hohe externe Validität, da die HRV zum ersten Mal während in-vivo Expositionen bei Patient\*innen mit Agoraphobie erhoben wurde.

Die Ergebnisse bezüglich des DCS stehen im Widerspruch zu vielen Studien, in denen ein augmentativer Effekt von DCS, im Vergleich zu Placebo, auf die KVT gefunden werden konnte. Jedoch sind sie im Einklang mit denjenigen Studien, in denen DCS

nach, anstatt vor der Exposition verabreicht wurde (Hofmeijer-Sevink et al., 2017; Mataix-Cols et al., 2014; Tart et al., 2013). Daher liegt die Vermutung nahe, dass der Verabreichungszeitpunkt vor der Exposition bei Menschen wirksamer sein könnte als nach der Exposition. In Tierstudien war die Verabreichung nach der Exposition genauso wirksam (Norberg, Krystal, & Tolin, 2008). Ein Grund für diesen Unterschied könnte in der Darreichungsform liegen, da DCS in Tierstudien subkutan injiziert wurde. Die orale Verabreichung beim Menschen resultiert in einer längeren Zeit bis zum Wirkort, die für einen therapeutischen Effekt zu lang sein könnte. Passend dazu zeigten Rosenfield et al. (2019) in einer aktuellen Metaanalyse, dass DCS am wirksamsten ist, wenn es bei neun Expositionen und mehr als 60 Minuten vor Beginn der Exposition verabreicht wird.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass die Verabreichung von DCS zu einer größeren Verbesserung im follow-up Zeitraum vor allem bei schwer kranken Patient\*innen führen könnte. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass diese Patient\*innen stärker von unmittelbaren Amygdala-assoziierten Lernprozessen profitieren, im Gegensatz zu leichter kranken Patient\*innen, deren Symptome sich durch komplexere kognitive Lernprozesse wie z.B. kognitive Umstrukturierung verbessern (Grillon, 2009). Dies könnte auch erklären, warum DCS bei subklinischer Angst (Guastella, Dadds, Lovibond, Mitchell, & Richardson, 2007) und gesunden Menschen (Guastella, Lovibond, Dadds, Mitchell, & Richardson, 2007) keinen positiven Effekt hat. Dass sich diese Ergebnisse im follow-up Zeitraum zeigen, könnte darauf hinweisen, dass die Langzeitkonsolidierung der neuen Lernerfahrungen durch die Expositionen stabiler ist bei Patient\*innen mit DCS. Da es sich hier um explorative Ergebnisse handelt, bedarf es weiterer Studien, um diesen Befund zu überprüfen.

In der vorliegenden Studie zu den Effekten körperlicher Aktivität auf die KVT konnte eine Verbesserung der Wirksamkeit der Therapie durch moderat intensives Training vor Expositionen, wie bei Patient\*innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung von Powers et al. (2015), nicht repliziert werden. Dies könnte an der geringeren Anzahl von Expositionen in unserer Studie liegen (fünf anstatt zwölf Expositionen). Zudem gab es in der Studie von Powers et al. (2015) keine aktive Kontrollgruppe. Die Behandlungsarme waren Exposition mit oder ohne körperliche Aktivität. Daher wäre es möglich, dass in unserer Studie auch die niedrig intensive Aktivität bereits zu einer Verbesserung der KVT geführt haben könnte (z.B. aufgrund von

Selbstwirksamkeitserfahrung oder der Exposition gegenüber körperlichen Symptomen während der Aktivität). Eine andere Erklärung für eine mögliche Abschwächung des Effekts der körperlichen Aktivität könnte darin liegen, dass das Aufsuchen der Expositionsorte Zeit in Anspruch nahm. Es vergingen im Schnitt 33 Minuten zwischen dem Ende der körperlichen Aktivität und dem Expositionsbeginn, was dazu geführt haben könnte, dass die Ergebnisse von Powers et al. (2015) nicht repliziert werden konnten. Einschränkend ist zu sagen, dass 26 Patient\*innen die Therapie abbrachen, was jedoch nur bei zwei Patient\*innen auf die körperliche Aktivität zurückzuführen war.

Sowohl im Hinblick auf die Verbesserung der KVT durch DCS als auch körperliche Aktivität muss bei beiden durchgeführten Studien erwähnt werden, dass sich die Patient\*innen in den Interventions- und Kontrollgruppen stark verbesserten. Somit könnte es zu einem „Deckeneffekt“ gekommen sein, der eine mögliche zusätzliche Verbesserung durch die Interventionen schwer detektierbar macht.

#### Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass sich die HRV von Patient\*innen mit Agoraphobie durch eine KVT nicht signifikant verändert, allerdings innerhalb von in-vivo Expositionen ansteigt. Womöglich müssen mehr Expositionen über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um langfristige Auswirkungen auf die Ruhe-HRV zu erzielen. Die Wirksamkeit der KVT bei Patient\*innen mit Agoraphobie wurde durch DCS nicht verbessert. Allerdings könnte es sein, dass schwer kranke Patient\*innen langfristig von einer DCS augmentierten KVT besser profitieren. Hinsichtlich körperlicher Aktivität gibt es Hinweise darauf, dass moderat intensive Aktivität den Wirkeintritt der KVT beschleunigen könnte. Da es sich bei diesem Ergebnis um einen Trend handelt, sollte dies in einer Studie mit einer größeren Anzahl an Expositionen überprüft werden.

#### Literaturverzeichnis

- Aaronson, C.J., Shear, M.K., Goetz, R.R., Allen, L.B., Barlow, D.H., White, K.S., Ray, S., Money, R., Saksa, J.R., Woods, S.W. & Gorman, J.M. (2008). Predictors and time course of response among panic disorder patients treated with cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*, 69(3), 418-424.
- Alvares, G.A., Quintana, D.S., Hickie, I.B. & Guastella, A.J. (2016). Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 41(2), 89-104.
- Asmundson, G.J.G., Fetzner, M.G., DeBoer, L.B., Powers, M.B., Otto, M.W. & Smits, J.A.J. (2013). Let's get physical: A contemporary review of the anxiolytic effects of

- exercise for anxiety and its disorders. *Depression and Anxiety*, 30(4), 362-373.
- Bandelow, B. (1997). *Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)*. Göttingen: Hogrefe.
- Beck, A.T. & Steer, R.A. (1993). *Beck Anxiety Inventory Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R. & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67(3), 588-597.
- Bischoff, S., Wieder, G., Einsle, F., Petzold, M.B., Janssen, C., Mumm, J.L.M., Wittchen, H.U., Fydrich, T., Plag, J. & Strohle, A. (2018). Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia. *J Psychiatr Res*, 101, 34-41.
- Braeken, M.A.K.A., Kemp, A.H., Outhred, T., Otte, R.A., Monsieur, G.J.Y.J., Jones, A. & Van den Bergh, B.R.H. (2013). Pregnant Mothers with Resolved Anxiety Disorders and Their Offspring Have Reduced Heart Rate Variability: Implications for the Health of Children. *PLoS One*, 8(12), e83186.
- Buccelletti, E., Gilardi, E., Scaini, E., Galiuto, L., Persiani, R., Biondi, A., Basile, F. & Silveri, N.G. (2009). Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13(4), 299-307.
- Celano, C.M., Daunis, D.J., Lokko, H.N., Campbell, K.A. & Huffman, J.C. (2016). Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep*, 18(11), 101.
- Chalmers, J.A., Quintana, D.S., Abbott, M.J. & Kemp, A.H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, 5, 80.
- Dilling, H. & Freyberger, H. J. (2017). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen* (W. H. Organization Ed. 7 ed.). Bern: Hans Huber.
- Diveky, T., Prasko, J., Kamaradova, D., Grambal, A., Latalova, K., Silhan, P., Obereigneru, R., Salinger, J., Opavsky, J. & Tonhajzerova, I. (2013). Comparison of heart rate variability in patients with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. *Psychiatr Danub*, 25(1), 62-67.
- Ehlers, A. & Margraf, J. (2001). *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV). Manual (2., überarb. und neunormierte Auflage)*. (2 ed.). Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Essau, C.A. & Wittchen, H.-U. (1993). An overview of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 3(2), 79-85.
- Franke, G.H. (2000). *BSI. Brief Symptom Inventory - Deutsche Version. Manual*. Göttingen: Beltz.
- Friedman, B.H. (2007). An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol*, 74(2), 185-199.
- Friedman, B.H. & Thayer, J.F. (1998). Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res*, 44(1), 133-151.
- Garakani, A., Martinez, J.M., Aaronson, C.J., Voustantiouk, A., Kaufmann, H. & Gorman, J.M. (2009). Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety*, 26(3), 251-258.
- Grillon, C. (2009). D-cycloserine facilitation of fear extinction and exposure-based therapy might rely on lower-level, automatic mechanisms. *Biol Psychiatry*, 66(7), 636-641.
- Guastella, A.J., Dadds, M.R., Lovibond, P.F., Mitchell, P. & Richardson, R. (2007). A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res*, 41(6), 466-471.
- Guastella, A.J., Lovibond, P.F., Dadds, M.R., 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*, 45(4), 663-672.
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Hamilton, M. (1959). The Assessment of Anxiety States by Rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55.
- Hill, L.K. & Siebenbrock, A. (2009). Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009. *Biomed Sci Instrum*, 45, 71-76.
- Hiller, W., Zaudig, M. & Mombour, W. (1994). *IDCL für ICD-10 - ICD-10 Checklisten*. Bern: Hans Huber.
- Hofmeijer-Sevink, M.K., Duits, P., Rijkeboer, M.M., Hoogendoorn, A.W., van Megen, H.J., Vulink, N.C., Denys, D.A., van den Hout, M.A., van Balkom, A.J. & Cath, D.C. (2017). No Effects of D-Cycloserine Enhancement in Exposure With Response Prevention Therapy in Panic Disorder With Agoraphobia: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*, 37(5), 531-539.
- Jacquart, J., Roquet, R.F., Papini, S., Powers, M.B., Rosenfield, D., Smits, J.A.J. & Monfils, M.H. (2017). Effects of acute exercise on fear extinction in rats and exposure therapy in humans: Null findings from five experiments. *J Anxiety Disord*, 50, 76-86.
- Mataix-Cols, D., Fernandez de la Cruz, L., Monzani, B., Rosenfield, D., Andersson, E., Perez-Vigil, A., Frumento, P., de Kleine, R.A., Difede, J., Dunlop, B. W., Farrell, L.J., Geller, D., Gerardi, M., Guastella, A.J., Hofmann, S.G., Hendriks, G.J., Kushner, M.G., Lee, F.S., Lenze, E.J., Levinson, C.A., McConnell, H., Otto, M.W., Plag, J., Pollack, M.H., Ressler, K.J., Rodebaugh, T.L., Rothbaum, B.O., Scheeringa, M.S., Siewert-Siegmund, A., Smits, J.A.J., Storch, E.A., Ströhle, A., Tart, C.D., Tolin, D.F., van Minnen, A., Waters, A.M., Weems, C.F., Wilhelm, S., Wyka, K., Davis, M., Ruck, C., Altemus, M., Anderson, P., Cukor, J., Finck, C., Geffken, G.R., Golfels, F., Goodman, W. K., Gutner, C., Heyman, I., Jovanovic, T., Lewin, A.B., McNamara, J.P., Murphy, T.K., Norrholm, S. & Thuras, P. (2017). D-Cycloserine Augmentation of Exposure-Based Cognitive Behavior Therapy for Anxiety, Obsessive-Compulsive, and Posttraumatic Stress Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 501-510.
- Mataix-Cols, D., Turner, C., Monzani, B., Isomura, K., Murphy, C., Krebs, G. & Heyman, I. (2014). Cognitive-behavioural therapy with post-session D-cycloserine augmentation for paediatric obsessive-compulsive disorder: pilot randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 204(1), 77-78.
- Middleton, H.C. & Ashby, M. (1995). Clinical recovery from panic disorder is associated with evidence of changes in cardiovascular regulation. *Acta Psychiatr Scand*, 91(2), 108-113.
- Mitte, K. (2005). A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders*, 88(1), 27-45.
- Mumm, J.L.M., Pyrkosch, L., Plag, J., Nagel, P., Petzold, M.B., Bischoff, S., Fehm, L., Fydrich, T. & Ströhle, A. (2019). Heart rate variability in patients with agoraphobia with or without panic disorder remains stable during CBT but increases following in-vivo exposure. *J Anxiety Disord*, 64, 16-23.
- Mussgay, L. & Rüdell, H. (2004). Autonomic Dysfunctions in Patients with Anxiety Throughout Therapy. *Journal of Psychophysiology*, 18(1), 27-37.
- Norberg, M.M., Krystal, J.H. & Tolin, D.F. (2008). A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry*, 63(12), 1118-1126.

- Nunan, D., Sandercock, G.R. & Brodie, D.A. (2010). A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33(11), 1407-1417.
- Polar ProTrainer (Version 5). Büttelborn: Polar Electro GmbH Deutschland.
- Powers, M.B., Medina, J.L., Burns, S., Kauffman, B.Y., Monfils, M., Asmundson, G.J., Diamond, A. McIntyre, C. & Smits, J. A. (2015). Exercise Augmentation of Exposure Therapy for PTSD: Rationale and Pilot Efficacy Data. *Cogn Behav Ther*, 44(4), 314-327.
- Prasko, J., Latalova, K., Diveky, T., Grambal, A., Kamaradova, D., Velartova, H., Salinger, J., Opavsky, J. & Silhan, P. (2011). Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation - changes during therapy. *Neuro Endocrinol Lett*, 32(5), 641-651.
- Pyrkosch, L., Mumm, J., Alt, I., Fehm, L., Fydrich, T., Plag, J. & Strohle, A. (2018). Learn to forget: Does post-exposure administration of d-cycloserine enhance fear extinction in agoraphobia? *J Psychiatr Res*, 105, 153-163.
- Quintana, D.S., Alvares, G.A. & Heathers, J.A. (2016). Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry*, 6, e803.
- Rabin, R. & Charro, F.D. (2001). EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*, 33(5), 337-343.
- Reiss, S., Peterson, R.A., Gursky, D.M. & McNally, R.J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*, 24(1), 1-8.
- Rosenfield, D., Smits, J.A.J., Hofmann, S.G., Mataix-Cols, D., de la Cruz, L.F., Andersson, E., Ruck, C., Monzani, B., Perez-Vigil, A., Frumento, P., Davis, M., de Kleine, R.A., Difede, J., Dunlop, B.W., Farrell, L.J., Geller, D., Gerardi, M., Guastella, A.J., Hendriks, G.J., Kushner, M.G., Lee, F.S., Lenze, E.J., Levinson, C.A., McConnell, H., Plag, J., Pollack, M.H., Ressler, K.J., Rodebaugh, T.L., Rothbaum, B.O., Storch, E.A., Ströhle, A., Tart, C.D., Tolin, D.F., van Minnen, A., Waters, A.M., Weems, C.F., Wilhelm, S., Wyka, K., Altemus, M., Anderson, P., Cukor, J., Finck, C., Geffken, G.R., Golfels, F., Goodman, W.K., Gutner, C.A., Heyman, I., Jovanovic, T., Lewin, A.B., McNamara, J.P., Murphy, T.K., Norrholm, S., Thuras, P., Turner, C. & Otto, M.W. (2019). Changes in Dosing and Dose Timing of D-Cycloserine Explain Its Apparent Declining Efficacy for Augmenting Exposure Therapy for Anxiety-related Disorders: An Individual Participant-data Meta-analysis. *J Anxiety Disord*, 68, 102149.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Firth, J., Cosco, T., Veronese, N., Salum, G.A. & Schuch, F.B. (2017). An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 249, 102-108.
- Tart, C.D., Handelsman, P.R., Deboer, L.B., Rosenfield, D., Pollack, M.H., Hofmann, S.G., Powerts, M.B., Otto, M.W. & Smits, J. A. (2013). Augmentation of exposure therapy with post-session administration of D-cycloserine. *J Psychiatr Res*, 47(2), 168-174.
- Tarvainen, M.P., Niskanen, J.P., Lipponen, J.A., Ranta-aho, P.O. & Karjalainen, P.A. (2014). Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 113(1), 210-220.
- Task Force. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17(3), 354-381.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Jennifer Lara Maria Mumm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse von Herzfrequenzvariabilität sowie der Effekte von D-Cycloserin und körperlicher Aktivität bei Patient\*innen mit Agoraphobie und Panikstörung im Verlauf einer kognitiven Verhaltenstherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Jennifer Lara Maria Mumm

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Jennifer Mumm hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Mumm, J.L.M., Pyrkosch, L., Plag, J., Nagel, P., Petzold, M.B., Bischoff, S., Fehm, L., Fydrich, T. & Ströhle, A., Heart rate variability in patients with agoraphobia with or without panic disorder remains stable during CBT but increases following in-vivo exposure, *Journal of Anxiety Disorders*, 64 (16-23), 2019.

Beitrag im Einzelnen:

Hauptverantwortlich (gemeinsam mit Lena Pyrkosch und Dr. med. Jens Plag):

- Konzeptualisierung des Projekts/ Studiendesign
- Anfertigung von Ethikantrag, Prüfprotokoll und Prüferinformation
- Behördengänge: Ethik-Kommission des Landes Berlin, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Landesbehörden
- Teilnahme an Prüferschulungen für ÄrztInnen und PsychologInnen
- Verfassen des Therapiemanuals
- Organisation und Durchführung der Therapeutenschulungen
- Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (Initialisierungs-, Durchführungs-, und Abschlussmonitoring)
- Patientenrekrutierung und -aufklärung über die Studie
- Durchführung von Telefonscreenings zur ersten diagnostischen Absicherung von potentiellen Studienpatienten und – patientinnen
- Organisation der ärztlichen Untersuchung
- Verfassen der Sicherheitsberichte
- Kontakt mit der Apotheke
- Koordination und den Absprachen der beiden Studienzentren
- Erstellung des SPSS Datensatzes und Dateneingabe
- Anfertigung des Abschlussberichtes

Alleine Hauptverantwortlich:

- Hauptverantwortlich für die Vorverarbeitung und Auswertung der HRV Daten
- Hauptverantwortlich für die Auswahl der statistischen Verfahren
- Hauptverantwortlich für das Rechnen der Ergebnisse
- Hauptverantwortlich für das Erstellen der Tabellen
- Hauptverantwortlich für das Schreiben des gesamten Papers
- Hauptverantwortlich für die Auswahl des Journals
- Hauptverantwortlich für die Anpassung des Manuskripts an die Vorgaben des Journals
- Hauptverantwortlich für das Einreichen des Manuskripts und das Durchführen der Revision



## Publikation 2:

Pyrkosch, L., Mumm, J., Alt, I., Fehm, L., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A., Learn to forget: Does post-exposure administration of d-cycloserine enhance fear extinction in agoraphobia?, *Journal of Psychiatric Research*, 105 (153-163), 2018.

## Beitrag im Einzelnen:

Hauptverantwortlich gemeinsam mit Lena Pyrkosch und Dr. med. Jens Plag:

- Konzeptualisierung des Projekts/ Studiendesign
- Anfertigung von Ethikantrag, Prüfprotokoll und Prüferinformation
- Behördengänge: Ethik-Kommission des Landes Berlin, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Landesbehörden
- Teilnahme an Prüferschulungen für ÄrztInnen und PsychologInnen
- Verfassen des Therapiemanuals
- Organisation und Durchführung der Therapeutenschulungen
- Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (Initialisierungs-, Durchführungs-, und Abschlussmonitoring)
- Patientenrekrutierung und -aufklärung über die Studie
- Durchführung von Telefonscreenings zur ersten diagnostischen Absicherung von potentiellen Studienpatienten und – patientinnen
- Organisation der ärztlichen Untersuchung
- Verfassen der Sicherheitsberichte
- Kontakt mit der Apotheke
- Koordination und den Absprachen der beiden Studienzentren
- Erstellung des SPSS Datensatzes und Dateneingabe
- Anfertigung des Abschlussberichtes

## Alleine Hauptverantwortlich:

- Hauptverantwortlich für einzelne Abschnitte des Methodenteils
- Hauptverantwortlich für die Auswahl des Journals
- Hauptverantwortlich für die Anpassung des Manuskripts an die Vorgaben des Journals

## Mitverantwortlich:

- Mitverantwortlich für die Auswahl der statistischen Verfahren
- Mitverantwortlich für das Rechnen der Ergebnisse
- Mitverantwortlich für das Erstellen der Tabellen und Graphiken
- Mitverantwortlich für das Verfassen des Papers
- Mitverantwortlich für die Durchführung der Revision
- Korrekturlesen und Kürzen des Manuskripts
- Korrekturlesen der Revision des Papers

Publikation 3:

Bischoff, S., Wieder, G., Einsle, F., Petzold, M.B., Janssen, C., Mumm, J.L.M., Wittchen, H.U., Fydrich, T., Plag, J. & Strohle, A., Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research*, 101 (34-41), 2018.

Beitrag im Einzelnen:

Alleine Hauptverantwortlich:

- Hauptverantwortlich für das Schreiben einzelner Abschnitte des Ergebnisteils und der Diskussion
- Hauptverantwortlich für die Überarbeitung der Tabellen 1-4 im Methoden- und Ergebnisteil

Mitverantwortlich:

- Mitverantwortlich bei Studienplanung und Rekrutierung der Patienten
- Mitverantwortlich für die Studiendurchführung
- Beratung zur Verwendung bestimmter statistischer Verfahren bei der Auswertung der Daten
- Korrekturlesen des Manuskripts
- Mitverantwortlich für die Auswahl des Journals im Publikationsprozess
- Mitverantwortlich bei der Anpassung des Manuskripts an die jeweiligen Journalvorgaben

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Ausgewählte Publikationen**

Die vorliegende Zusammenfassung enthält die Ergebnisse dreier Originalpublikationen. Tabellen und Abbildungen wurden aus nachfolgenden Publikationen teilweise übernommen und übersetzt:

1. Mumm, J.L.M., Pyrkosch, L., Plag, J., Nagel, P., Petzold, M.B., Bischoff, S., Fehm, L., Fydrich, T. & Ströhle, A. (2019). Heart rate variability in patients with agoraphobia with or without panic disorder remains stable during CBT but increases following in-vivo exposure. *Journal of Anxiety Disorders*, 64 (16-23). (Impact factor 2018: 3,472)
2. Pyrkosch, L., Mumm, J., Alt, I., Fehm, L., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A. (2018). Learn to forget: Does post-exposure administration of d-cycloserine enhance fear extinction in agoraphobia? *Journal of Psychiatric Research*, 105 (153-163). (Impact factor 2018: 3,917)
3. Bischoff, S., Wieder, G., Einsle, F., Petzold, M.B., Janßen, C., Mumm, J.L.M., Wittchen, H.U., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A. (2018). Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia, *Journal of Psychiatric Research*, 101, 34-41. (Impact factor 2018: 3,917)

## **Publikation 1**

Mumm, J.L.M., Pyrkosch, L., Plag, J., Nagel, P., Petzold, M.B., Bischoff, S., Fehm, L., Fydrich, T. & Ströhle, A. (2019). Heart rate variability in patients with agoraphobia with or without panic disorder remains stable during CBT but increases following in-vivo exposure. *Journal of Anxiety Disorders*, 64 (16-23).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875662/>

<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.03.001>

















## **Publikation 2**

Pyrkosch, L., Mumm, J., Alt, I., Fehm, L., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A. (2018). Learn to forget: Does post-exposure administration of d-cycloserine enhance fear extinction in agoraphobia? *Journal of Psychiatric Research*, 105 (153-163).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237105/>

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.016>























### **Publikation 3**

Bischoff, S., Wieder, G., Einsle, F., Petzold, M.B., Janßen, C., Mumm, J.L.M., Wittchen, H.U., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A. (2018). Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia, *Journal of Psychiatric Research*, 101, 34-41.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539585/>

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.03.001>

















## **Lebenslauf**

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









## Komplette Publikationsliste

2019

\*shared first authorship

Fernholz, I. \*, Mumm, J.L.M. \*, Plag, J., Noeres, K., Rotter, G., Willich, S.N., Ströhle, A., Berghöfer, A. & Schmidt, A. (2019). Performance anxiety in professional musicians: a systematic review on prevalence, risk factors, and clinical treatment effects. *Psychological Medicine*, Sep 2:1-20. (IF 2018: 5,641)

Mumm, J.L.M., Pyrkosch, L., Plag, J., Nagel, P., Petzold, M.B., Bischoff, S., Fehm, L., Fydrich, T. & Ströhle, A. (2019). Heart rate variability in patients with agoraphobia with or without panic disorder remains stable during CBT but increases following in-vivo exposure. *Journal of Anxiety Disorders*, 64 (16-23). (IF 2018: 3,472)

Mumm, J.L.M. (2019). Vortrag bei der Summerschool der Charité – Universitätsmedizin Berlin: *Augmentation of exposure therapy with d-cycloserine in patients with agoraphobia*

Mumm, J.L.M. (2019). Poster bei der Summerschool der Charité – Universitätsmedizin Berlin: *„Heart rate variability of patients with agoraphobia“*

2018

Mumm J., Bischoff, S. & Ströhle A. (2018). Exercise and Anxiety Disorders. In Budde H. & Wegner, M. (Ed.), *The Exercise Effect on Mental Health: Neurobiological Mechanisms*. (p. 334-357). Boca Raton, Florida: CRC Press.

Pyrkosch, L., Mumm, J., Alt, I., Fehm, L., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A. (2018). Learn to forget: Does post-exposure administration of d-cycloserine enhance fear extinction in agoraphobia? *Journal of Psychiatric Research*, 105 (153-163).

Petzold, M.B., Mumm, J.L.M, Bischoff, S., Große, J., Plag, J., Brand, R., Ströhle, A. (2018). Increasing physical activity and healthy diet in outpatients with mental disorders: A randomized-controlled evaluation of two psychological interventions, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.

Bischoff, S., Wieder, G., Einsle, F., Petzold, M.B., Janßen, C., Mumm, J.L.M., Wittchen, H.U., Fydrich, T., Plag, J. & Ströhle, A. (2018). Running for extinction? Aerobic exercise

as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia, *Journal of Psychiatric Research*, 101, 34-41.

Schmidt, A., Fernholz, I., Mumm, J., Ströhle, A. & Plag J. (2018). Angst und Musik. In Zwanzger P. (Ed.), *Angst*. (p. 32-39). Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

2017

Mumm, J.L.M. (2017). Poster beim Kongress der AGNP – Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (München): „*Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität von Patienten mit Agoraphobie im Verlauf einer kognitiven Verhaltenstherapie*“

2016

Mumm, J.L.M. (2016). Vortrag beim Kongress der GAF – Gesellschaft für Angstforschung (Tübingen): „*Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Agoraphobie*“

Mumm, J.L.M. (2016). Poster bei der Spring School der DGVT – Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (Berlin): „*Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität von Patienten mit Agoraphobie während Expositionen*“

2014

Mumm, J.L.M. (2014). Vortrag bei dem Kongress der EABCT – European Association for Behavioural and Cognitive Therapies (Den Haag): „*Augmentation of Exposure Therapy with D-Cycloserine in Patients with Agoraphobia*“

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Andreas Ströhle bedanken. Vielen Dank, dass Sie mir die Studienkoordination mit übertragen und mir die Möglichkeit zur Promotion eröffnet haben. Vielen Dank auch, dass Sie großes Vertrauen in meine Arbeit gezeigt haben und ich somit sehr eigenständig arbeiten durfte. Bei Schwierigkeiten und Fragen hatten Sie immer ein offenes Ohr und gaben mir wertvolle Hinweise.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an die gesamte Arbeitsgruppe Angst. Ich habe mich wirklich jeden Tag auf euch gefreut und es ist etwas ganz Besonderes in einem solch unterstützendem, herzlichen, vertrauensvollen und freundlichem Umfeld zu arbeiten. Vielen Dank Lena Pyrkosch, Dr. Jens Plag und Dr. Sophie Bischoff für die tolle Zusammenarbeit in den Projekten, vielen Dank Dr. Moritz Petzold für die spannenden Diskussionen in statistischen Fragen, vielen Dank Anne Wentworth-Perry und Theresa Klippstein für das Korrekturlesen von Manuskripten und vielen Dank Dr. Carolin Liebscher, Julia Große, Dr. André Wittmann, Johanna Gechter, Dr. Sarah Schumacher, Dr. Katharina Gaudlitz, Katja Beer, Mira Tschorn, Isabel Alt, Anne Schreiner und Sophie Meska für so viel Motivation, Spaß und das Überstehen von Durststrecken.

Ich möchte mich auch von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken für die riesige Unterstützung bei allem, was ich mir vornehme. Das ist wirklich nicht selbstverständlich und ich weiß es sehr zu schätzen, dass ich euch alle habe. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin. Ihr seid die besten! Caro, vor allem dir vielen Dank für alles. Ich habe definitiv und mit Abstand die beste Schwester der Welt!

Lennart, auch dir möchte ich für all deine Unterstützung und unsere wundervolle gemeinsame Zeit danken und auch dafür wie sehr du mein Leben bereicherst. Ich hoffe, dass wir gemeinsam noch viele schöne Abenteuer erleben werden.

Vielen Dank an alle meine Freunde für zahlreiche schöne gemeinsame Erlebnisse - mögen viele weitere folgen. Vielen Dank auch dafür, dass ich mich immer auf euch verlassen kann und ihr auch in schwierigen Zeiten für mich da seid. Das bedeutet mir sehr viel und ich bin unendlich froh, dass ihr Teil meines Lebens seid.

Zuletzt möchte ich mich noch bei der Sonnenfeld Stiftung und dem BMBF bedanken, die diese Studiendurchführung erst ermöglicht haben. Vielen Dank für die finanzielle Unterstützung und das Interesse an unseren Projekten.