

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie – Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

„Klinische Effekte von körperlicher Aktivität bei Angststörungen“

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jens Plag

Eingereicht: Dezember 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Sabine Herpertz

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in dieser Habilitationsschrift ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie soll ausdrücklich als generisches Maskulinum verstanden werden und bezieht sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf alle Geschlechter.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Die (pathologische) Angst	1
1.2 Klassifikation, Symptomatik und Diagnostik der Angststörungen.....	3
1.3 Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte von Angststörungen.....	8
1.4 Die Pathogenese der Angststörungen.....	9
1.4.1 Psychosoziale, soziodemographische und entwicklungsassozierte Befund	10
1.4.2 (Neuro)biologische Befunde	11
1.4.3 Veränderte lernfaktorielle Prozesse und störungsspezifische Modelle	12
1.5. Die evidenzbasierte und leitliniengerechte Therapie von Angststörungen	14
1.5.1 Die Pharmakotherapie.....	14
1.5.2 Die Psychotherapie	15
1.5.3 Response- und Adhärenzrate sowie Wirklatenz der Therapieverfahren.....	17
1.6. Körperliche Aktivität bei Angststörungen.....	18
1.7 Zielsetzung der eigenen Arbeit.....	19
2. Eigene Arbeiten	21
2.1 „Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder”	21
2.2 “Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial”	30
2.3 “Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia”.....	40
2.4 “High-Intensity Interval Training in Panic Disorder patients: A pilot study”	49
2.5 “Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder”	54
3. Diskussion	63
3.1 Klinische Effekte von körperlicher Aktivität bei Angststörungen.....	63
3.2 Adhärenz in Bezug auf körperliche Aktivität bei Angststörungen.....	71
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	72
5. Literaturverzeichnis.....	74
DANKSAGUNG	87
ERKLÄRUNG	88

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AMW	Avoidance Model of Worry and GAD
BAI	Beck Angst-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DALY	Disability-adjusted life years
DEGS-MH	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Modul psychische Gesundheit
DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Erkrankungen
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAS	Generalisierte Angststörung
Ham-A	Hamilton Angstskala
HF _{max}	Maximale Herzfrequenz
HIIT	Hochintensives Intervalltraining
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
5-HT	Serotonin
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICDL	Internationale Diagnosechecklisten
IUM	Model der Unsicherheitsintoleranz
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MKM	Metakognitives Model
MRT	Magnetresonanztomographie
M.I.N.I	MINI-International Neuropsychiatric Interview
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAS	Panik- und Agoraphobie-Skala
PE	Prolongierte Exposition
PET	Positronenemissionstomographie
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
sC	Speichelkortisol
SCID-5-CV	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahmekapazität
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. EINLEITUNG

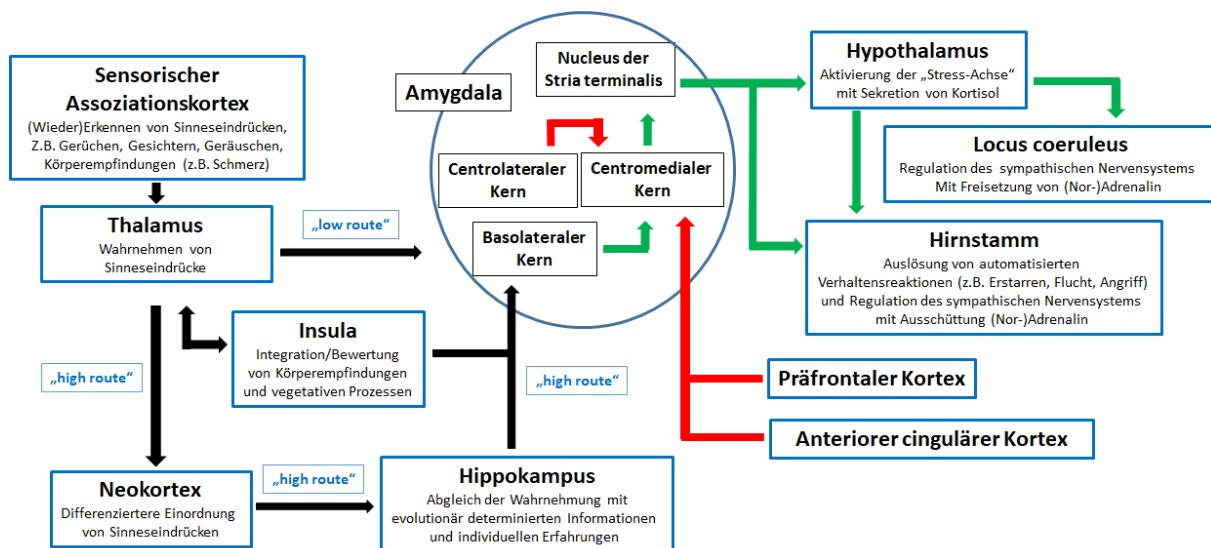
1.1 Die (pathologische) Angst

Die Fähigkeit Angst zu entwickeln, ist evolutionär determiniert und prinzipiell Bestandteil des normalpsychologischen Erlebens des Menschen. Sie hilft, äußere und innere Wahrnehmungen hinsichtlich ihrer Gefährlichkeit einzuschätzen, gegebenenfalls adäquat auf diese reagieren zu können und dadurch die Sicherheit des Individuums bzw. sein Überleben zu gewährleisten. Es gibt Hinweise darauf, dass einige Ängste (beispielsweise die passagere Trennungsangst beziehungsweise die „Fremdenreaktion“ bei Kleinkindern oder einige tierbezogene Ängste) zu einem großen Anteil phylogenetisch „verankert“ sind, relativ unabhängig von Umwelteinflüssen entstehen und deshalb bei jedem Menschen, mehr oder weniger ausgeprägt, vorhanden sind (z.B. van Houtem et al. 2013). Für die Ausprägung dieser Ängste sowie für die Entstehung von anderen, interindividuell weniger konstant vorhandenen Ängsten sind nach gegenwärtigem Wissensstand jedoch biographisch bedingte Lernprozesse von zentraler Bedeutung, die auf Interaktionen des Individuums mit seiner Umwelt zurückzuführen sind. In den letzten Jahrzehnten konnte durch zahlreiche (prä-)klinische Studien dargestellt werden, dass für den Erwerb („Akquisition“) bzw. die Generalisierung von Angst insbesondere die Mechanismen der „klassischen Konditionierung“ und des „Beobachtungslernens“ relevant sind (Lissek et al. 2005; Olsson und Phelps 2007), welche in der ersten bzw. zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts maßgeblich durch die experimentellen Arbeiten von Iwan P. Pawlow beziehungsweise innerhalb der „sozialkognitiven Lerntheorie“ von Albert Bandura und Richard H. Walters formuliert wurden (Bandura und Walters 1963; Pawlow 1927). Im Rahmen der *klassischen Konditionierung* der Angst wird ein emotional neutraler Stimulus (z.B. bestimmte räumliche Signaturen), der (wiederholt) in zeitlichem Zusammenhang mit einem angstinduzierenden Stimulus (z.B. Schmerzen oder Erfahrung von Hilflosigkeit) dargeboten wird, zu einem konditionierten Stimulus. Der konditionierte Stimulus fungiert im Verlauf schließlich als Auslöser einer Symptomatik, die mit der durch den aversiven Stimulus ausgelösten Angstsymptomatik identisch ist (Pawlow 1927). Das *Beobachtungslernen*, welches in der Vergangenheit auch als „Lernen am Modell“ oder „Imitationslernen“ bezeichnet wurde, beschreibt die Tatsache, dass ein Individuum durch Beobachtung eines sozialen Modells (neue) Bewertungs- und Verhaltensdispositionen erlernt, die anschließend in Situationen mit ähnlichen Signaturen abgerufen werden (Bandura und Walters 1963). Dieser Mechanismus konnte in Bezug auf die Angstakquisition sowohl beim Menschen als auch innerhalb zahlreicher anderer Spezies nachgewiesen werden und wurde um Befunde erweitert, die nahelegen, dass der Angsterwerb beim Menschen in nahezu identischer Weise auch über verbale Kommunikation als weitere Variante des „sozialen Lernens“ stattfinden kann (Olsson und Phelps 2007, 2004). Für die Aufrechterhaltung von Ängsten ist hingegen die prominente Bedeutung der *operanten Konditionierung* evident (Mowrer 1960). Dieser auch als „Lernen durch Konsequenzen“ bezeichnete und erstmalig durch Burrhus F. Skinner im Jahr 1937 beschriebene Lernprozess beschreibt, dass sich die Auftretensfrequenz eines bestimmten Verhaltens erhöht, wenn aus diesem Verhalten eine positive Konsequenz resultiert (z.B. eine Belohnung oder Gewinn) oder eine negative Konsequenz verhindert wird, z.B. durch Bestrafung oder Verlust (Skinner 1937). Bezogen auf die Angst bedeutet dies, dass durch ein Individuum angstausslösende

Situationen vermieden werden, um das Auftreten einer Angstreaktion zu verhindern. Hierdurch wird eine sogenannte Korrektur der Lernprozesse, die im Rahmen der Angstakquisition stattgefunden haben, erschwert oder sogar verhindert und die Angst verstetigt. Dieses serielle Ineinandergreifen der verschiedenen Lernprozesse im Kontext von (erworbener) Angst wurde für die klassische und operante Konditionierung bereits in den 1960er Jahren durch die „Zwei-Faktoren-Theorie“ von Orval H. Mowrer formuliert (Mowrer 1960).

Ab den 1990er Jahren eröffnete sich im Rahmen neuer Optionen der zerebralen Bildgebung die Möglichkeit, neurobiologische Korrelate von Lernprozessen zunehmend differenzierter darzustellen. Insbesondere durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) konnte so insbesondere die funktionelle Hirnanatomie der Angstakquisition gut charakterisiert werden. Zahlreiche Arbeiten konnten zeigen, dass diese sowohl im Rahmen der klassischen Konditionierung als auch des Beobachtungslernens mit einem reproduzierbaren Muster an (De-)Aktivierungen in distinkten (para)limbischen Hirnarealen (z.B. Amygdala, Insula, ventrales Striatum, [prä-]frontaler Kortex, Thalamus, anteriorer cingulärer und orbitofrontaler Kortex, Hippocampus) einhergeht (Fullana et al. 2016; Mechias et al. 2010; Sehlmeier et al. 2009; Büchel und Dolan 2000; Kim und Jung 2006; Olsson et al. 2007; Carcea und Froemke 2019). Dieser funktionelle Verbund von Gehirnregionen bildet das sogenannte „Angstnetzwerk“. Dieses spielt neben dem Erwerb von Angst in seiner Gesamtheit auch für die Bewertung und Einordnung von potentiell gefährlichen internen und externen Stimuli sowie die Reaktion auf eine Gefahr eine zentrale Rolle (Armony und LeDoux 1997) und ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1. Das Angstnetzwerk (modifiziert nach Plag und Ströhle, 2020)



Grüner Pfeil: Aktivierender Effekt auf die nachfolgende Struktur. Roter Pfeil: Hemmender Effekt auf die nachfolgende Struktur.

Eine prominente Stellung kommt innerhalb des Angstnetzwerks der Amygdala beziehungsweise ihren unterschiedlichen Kerngebieten zu, deren differentielle Funktion hinsichtlich der Angstakquisition und -

expression sowohl im Tier- als auch im Humanmodell wiederholt dargestellt werden konnte (Milad et al. 2014; Olsson und Phelps 2007). Durch den basolateralen Kern der Amygdala werden im Rahmen des Angsterwerbs die Inhalte der Lernprozesse integriert und in ihm laufen die phylogenetisch dispositionierten oder durch stattgefundene Lernprozesse bereits engrammierten angstassoziierten Informationen aus dem Angstnetzwerk zusammen. Von hier aus bestehen Verbindungen zum centromedialen Kerngebiet, welches im Falle einer Gefahr vor allem über Projektionen zum Hypothalamus und zum Hirnstamm maßgeblich für die Auslösung der mit Angst einhergehenden psychophysiologischen Reaktionsmuster verantwortlich ist (Veening et al. 1984; LeDoux et al. 1988). So werden in der Folge durch diese Hirnareale unmittelbar eine Reihe von angstassoziierten Verhaltensdispositionen (z.B. „Erstarren“, „Bewusstseinsengung“) ausgelöst sowie das sympathische Nervensystems bzw. das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (engl. „hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] system“) aktiviert. In der Folge werden schließlich die Transmitter Adrenalin und Noradrenalin bzw. das „Stresshormon“ Kortisol systemisch freigesetzt und an ihren jeweiligen Zielorganen wirksam. Die hierdurch hervorgerufenen psychophysiologischen Veränderungen (z.B. die Entwicklung eines „Tunnelblicks“, ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Pupillen- und Bronchodilatation, die Zentralisierung des Blutflusses, die Steigerung von Muskelaktivität, Glykolyse, Glukoneogenese und Lipolyse sowie eine Reduktion der Verdauungsleistung) oder aber eine (paradoxe) vasovagale Reaktion (mit Orthostase, Tonusverlust der Skelettmuskulatur und anschließender Synkope) ermöglicht es dem Individuum, sich der Gefahr zu erwehren („fight“), vor ihr zu fliehen („flight“) oder sich ihr durch „Todstellen“ zu entziehen. Nach Beseitigung bzw. Beendigung der Gefahr wird die Angstreaktion insbesondere durch Inhibition des centromedialen Kerngebiets durch Teilgebiete des präfrontalen und des anterioren cingulären Kortex (ACC) sowie andere Subareale der Amygdala (z.B. den centrolateralen Kern) zurückgefahren und schließlich beendet (Milad et al. 2014; Ehrlich et al. 2009).

Es ist jedoch möglich, dass eine Angstreaktion und damit eine Aktivierung des Angstnetzwerks wiederholt unmotiviert oder unter Berücksichtigung des Auslösers sowie des soziokulturellen Kontextes in einem unangemessen starken Ausmaß auftritt. Führt dies zu einer signifikanten psychosozialen Belastung bzw. Beeinträchtigung der Betroffenen, erfüllt sie die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für eine psychische Störung und damit für eine Angststörung (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, DIMDI 1994).

1.2. Klassifikation, Symptomatik und Diagnostik der Angststörungen

Für die Diagnostik von Angststörungen stellen gegenwärtig die 10. Revision der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) der WHO und die 5. Revision des „Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Erkrankungen“ (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) international die maßgeblichen Klassifikationssysteme dar (Dilling 2005; Falkai et al. 2018). In der ICD-10 werden die Angststörungen als eine Unterkategorie der Gruppe der „Neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen“ aufgeführt. Innerhalb der Gruppe der Angststörungen unterscheidet die ICD-10 in Abhängigkeit situativer oder gegenständlicher Auslöser einer pathologischen Angstreaktion mit der *Agoraphobie*, der *sozialen Phobie* und der

spezifischen (isolierten) Phobien drei „phobische“ von zwei „nicht-phobischen“ (Panikstörung, Generalisierte Angststörung [GAS]) Angststörungen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Agoraphobie „mit oder ohne Panikstörung“ jeweils als separate Krankheitsentitäten zu kodieren, wodurch der hohen Komorbiditätsrate (Wittchen und Jacobi 2007) dieser beiden Angststörungen Rechnung getragen wird. Im DSM-5 stellen die „Angststörungen“ eine eigenständige Störungsgruppe dar und die für die ICD-10 beschriebenen Differenzierungen werden hier nicht vorgenommen. Alle Angststörungen werden innerhalb einer Gruppe aufgeführt und im Falle eines gemeinsamen Auftretens der Agoraphobie und der Panikstörung werden beide Erkrankungen getrennt voneinander diagnostiziert. Darüber hinaus subsummiert die DSM-5 zusätzlich zu den in der ICD-10 definierten Subtypen erstmalig auch die „Trennungsangst des Erwachsenenalters“ sowie den „selektiven Mutismus“ unter die (adulten) Angststörungen. Beide Erkrankungen sind bereits langfristig bei Kindern und Jugendlichen als (Angst-)Störungen etabliert; durch eine insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten intensivierte Forschungsleistung konnte jedoch gezeigt werden, dass die Trennungsangst in vielen Fällen bis in das Erwachsenenalter persistiert oder erst nach dem 18. Lebensjahr erstmanifestiert (Baldwin et al. 2016) und sich der selektive Mutismus durch angstassoziierte kognitive Prozesse sowie Verhaltensweisen (z.B. situative Vermeidung) auszeichnet (Muris und Ollendick 2015). Die im Mai 2019 durch die WHO verabschiedete und ab dem Jahr 2022 internationale Gültigkeit besitzende ICD-11 ist in Bezug auf die Angststörungen mit dem DSM-5 strukturell und inhaltlich weitgehend identisch. Erstmals werden nun auch im ICD die Angststörungen als eigenständige Erkrankungsgruppe („Anxiety or fear-related disorders“) aufgeführt, in die ebenfalls die Trennungsangst und der selektive Mutismus aufgenommen wurden. Darüber hinaus wurde die Unterteilung in „phobische“ und „nicht-phobische“ Angststörungen aufgehoben, die „soziale Phobie“ der ICD-10 nomenklatorisch an die „soziale Angststörung“ des DSM-5 angepasst sowie die Agoraphobie diagnostisch von der Panikstörung getrennt. Eine entsprechende Übersicht ist in der online-version der ICD-11 unter <https://www.who.int/classifications/icd/en/> einsehbar, die durch die WHO veröffentlicht wurde (zuletzt abgerufen am 24.10.2020).

Die „Kernsymptomatik“ der einzelnen Angststörungen ist durch die genannten Klassifikationssysteme sehr ähnlich und insbesondere zwischen DSM-5 und ICD-11 weitestgehend identisch definiert. Eine diesbezügliche Übersicht ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Zentrale erkrankungsspezifische Merkmale der Angststörungen in ICD-10¹, DSM-5² und ICD-11³

Klassifikationssystem	ICD-10	DSM-5	ICD-11
Gruppe	Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen	Angststörungen	Anxiety or fear-related disorders
Panikstörung	Wiederholte Panikattacken ^a , die nicht auf eine spezifische Situation oder ein spezifisches Objekt bezogen sind und spontan auftreten. Die Panikattacken sind nicht verbunden mit besonderer Anstrengung, gefährlichen oder lebensbedrohlichen Situationen	Wiederholte unerwartete Panikattacken ^b	Recurrent unexpected panic attacks ^c that are not restricted to particular stimuli

Klassifikationssystem	ICD-10	DSM-5	ICD-11
Gruppe	Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen	Angststörungen	Anxiety or fear-related disorders
<i>Agoraphobie</i>	Deutliche und anhaltende Furcht vor oder Vermeidung von mindestens zwei der folgenden Situationen: <ul style="list-style-type: none"> • Menschenmengen • Öffentliche Plätze • Allein reisen • Reisen, mit weiter Entfernung von Zuhause • Sowie^d 	Ausgeprägte Furcht/Angst vor mindestens zwei der folgenden Situationen: <ul style="list-style-type: none"> • Offene Plätze • Geschlossene Räume • Schlange stehen • Menschenmengen • Allein außer Haus sein 	Excessive fear or anxiety that occurs in response to multiple situations where escape might be difficult or help might not be available
GAS	Ein Zeitraum von mindestens sechs Monaten mit vorherrschender Anspannung, Besorgnis und Befürchtungen in Bezug auf alltägliche Ereignisse sowie ^e	Übermäßige Angst und Sorge (furchtsame Erwartung) bezüglich mehrerer Ereignisse und Tätigkeiten	general apprehension or excessive worry focused on multiple everyday events
<i>Soziale Phobie/ Soziale Angststörung</i>	Deutliche Furcht im Zentrum der Aufmerksamkeit zu stehen <u>oder</u> sich peinlich oder erniedrigend zu verhalten Deutliche Vermeidung im Zentrum der Aufmerksamkeit zu stehen oder von Situationen, in denen die Angst besteht sich peinlich oder erniedrigend zu verhalten	Ausgeprägte Angst (Furcht) vor einer oder mehreren Situationen, in denen die Person von anderen Personen beurteilt werden könnte Befürchtungen, dass die Verhaltensweisen oder Symptome der Angst von anderen negativ bewertet werden	Marked and excessive fear or anxiety that consistently occurs in one or more social situations such as social interactions, being observed or performing in front of others. Concern that he or she will act in a way, or show anxiety symptoms, that will be negatively evaluated by others
<i>Spezifische Phobie</i>	Deutliche Furcht vor einem bestimmten Objekt oder einer bestimmten Situation. Deutliche Vermeidung solcher Objekte und Situationen	Ausgeprägte Angst (Furcht) vor einem spezifischen Objekt oder einer spezifischen Situation Die Furcht geht über das Ausmaß der tatsächlichen Gefahr durch das Objekt/die Situation hinaus	Marked and excessive fear or anxiety that consistently occurs when exposed to one or more specific objects or situations and is out of proportion to actual danger
<i>Trennungsangst des Erwachsenenalters</i>	Nicht als Angststörung klassifiziert	Für den Entwicklungsstand unangemessenes Ausmaß an Furcht oder Angst vor der Trennung bzw. dem Verlust von engen Bezugspersonen	Marked and excessive fear or anxiety about separation from specific attachment figures
<i>Selektiver Mutismus</i>	Nicht als Angststörung klassifiziert	Andauernde Unfähigkeit, in bestimmten Situationen zu sprechen, in denen das Sprechen erwartet wird	Consistent selectivity in speaking, such that a child demonstrates adequate language competence in specific social situations, typically at home, but consistently fails to speak in others, typically at school

¹: Quelle: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen (2010). Dilling H, Freyberger H. J. (Hg). 5. überarbeitete Auflage: Huber.

²: Quelle: Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-5). Deutsche Ausgabe (2015). Falkai P., Wittchen H. U. (Hg). 1. Auflage: Hogrefe.

³: Quelle: International Classification of Diseases, 11th Revision. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. Anxiety or fear-related disorders. World Health Organization (Hg). Abrufbar unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f11%2fententy%2f1336943699>. Zuletzt abgerufen am 24.10.2020.

^a: einzelne Episode von intensiver Angst oder Unbehagen; sie beginnt abrupt; sie erreicht innerhalb weniger Minuten ein Maximum und dauert mindestens einige Minuten; mindestens vier der folgenden Symptome müssen vorliegen, davon eins von den

Symptomen 1. bis 4.: 1.) Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz, 2.) Schweißausbrüche, 3.) fein- oder grobschlägiger Tremor, 4.) Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exsikkose), 5.) Atembeschwerden, 6.) Beklemmungsgefühl, 7.) Thoraxschmerzen und -missempfindungen, 8.) Nausea oder abdominale Missempfindungen (z.B. Unruhegefühl im Magen), 9.) Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit, 10.) Gefühl, die Objekte sind unwirklich (Derealisation) oder man selbst ist weit entfernt oder „nicht wirklich hier“ (Depersonalisation), 11.) Angst vor Kontrollverlust, „verrückt“ zu werden oder „auszuflippen“, 12.) Angst zu sterben, 13.) Hitzewallungen oder Kälteschauer, 14.) Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle

^b: vier oder mehr der folgenden Symptome: 1.) Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag, 2.) Schwitzen, 3.) Zittern oder Beben, 4.) Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot, 5.) Erstickungsgefühle, 6.) Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust, 7.) Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden, 8.) Schwindelgefühle, Unsicherheit, Benommenheit oder Gefühl, der Ohnmacht nahe zu sein, 9.) Kälteschauer oder Hitzegefühle, 10.) Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle), 11.) Derealisation (Gefühl der Unwirklichkeit) oder Depersonalisation (sich von der eigenen Person losgelöst fühlen), 12.) Angst, die Kontrolle zu verlieren oder „verrückt zu werden“, 12.) Angst, zu sterben

^c: episodes of intense fear or apprehension accompanied by the rapid and concurrent onset of several characteristic symptoms (e.g., palpitations or increased heart rate, sweating, trembling, shortness of breath, chest pain, dizziness or lightheadedness, chills, hot flushes, fear of imminent death)

^d: mindestens zwei der folgenden Symptome müssen vorliegen, davon eins von den Symptomen 1. bis 4.: Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz, 2.) Schweißausbrüche, 3.) fein- oder grobschlägiger Tremor, 4.) Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exsikkose), 5.) Atembeschwerden, 6.) Beklemmungsgefühl, 7.) Thoraxschmerzen und -missempfindungen, 8.) Nausea oder abdominale Missempfindungen (z.B. Unruhegefühl im Magen), 9.) Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit, 10.) Gefühl, die Objekte sind unwirklich (Derealisation) oder man selbst ist weit entfernt oder „nicht wirklich hier“ (Depersonalisation), 11.) Angst vor Kontrollverlust, „verrückt“ zu werden oder „auszuflippen“, 12.) Angst zu sterben, 13.) Hitzewallungen oder Kälteschauer, 14.) Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle

^e: mindestens vier der folgenden Symptome müssen vorliegen, davon eins von den Symptomen 1. bis 4.: 1.) Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz, 2.) Schweißausbrüche, 3.) fein- oder grobschlägiger Tremor, 4.) Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exsikkose), 5.) Atembeschwerden, 6.) Beklemmungsgefühl, 7.) Thoraxschmerzen und -missempfindungen, 8.) Nausea oder abdominale Missempfindungen (z.B. Kribbeln im Magen), 9.) Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit, 10.) Gefühl, die Objekte sind unwirklich (Derealisation) oder man selbst ist weit entfernt oder „nicht wirklich hier“ (Depersonalisation), 11.) Angst vor Kontrollverlust, „verrückt“ zu werden oder „auszuflippen“, 12.) Angst zu sterben, 13.) Hitzewallungen oder Kälteschauer, 14.) Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle, 15.) Muskelverspannung, akute und chronische Schmerzen, 16.) Ruhelosigkeit und Unfähigkeit zum Entspannen, 17.) Gefühl von Aufgedrehtsein, Nervosität und psychischer Anspannung, 18.) Kloßgefühl im Hals oder Schluckbeschwerden, 19.) Übertriebene Reaktion auf kleine Überraschungen oder Erschreckwerden, 20.) Konzentrationsschwierigkeiten, Leeregefühl im Kopf wegen Sorgen oder Angst, 21.) anhaltende Reizbarkeit, 22.) Einschlafstörungen wegen Besorgnissen

Zusätzlich zu der jeweils charakteristischen psychischen Symptomatik betonen alle Klassifikationssysteme die mit den einzelnen Angststörungen einhergehenden somatischen Korrelate eines Angst- bzw. Stresserlebens, die paroxysmal (Panikstörung), in Abhängigkeit des jeweiligen Triggers (phobische Störungen, Trennungsangst und selektiver Mutismus) oder auch häufig überdauernd (GAS) vorhanden sein können und vor allem Ausdruck der Aktivierung des vegetativen Nervensystems bzw. des „Stresshormonsystems“ sind. Darüber hinaus werden durch ICD und DSM die psychosoziale Beeinträchtigung, die durch die unmittelbare symptomassoziierte Belastung bzw. das störungsspezifische Sicherheits- und Vermeidungsverhalten hervorgerufen wird sowie die die Bedeutung verschiedener Differentialdiagnosen hervorgehoben. Letztere umfassen bei allen Subtypen der Angststörungen andere psychische Erkrankungen, die phänomenologisch jeweils Ähnlichkeiten aufweisen können (z.B. eine Erkrankung aus dem Autismusspektrum bei der sozialen Phobie oder dem selektiven Mutismus oder eine Zwangsstörung bei der GAS) sowie fehlende/unzureichende Sprachkenntnisse oder eine primäre Kommunikationsstörung im Zusammenhang mit dem selektiven Mutismus. Darüber hinaus werden insbesondere bei der Panikstörung, der GAS, der Agoraphobie und der sozialen Phobie verschiedene somatische Bedingungen (z.B. eine Schilddrüsendysfunktion, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, neurologische oder kardiopulmonale Grunderkrankungen) bzw. eine substanzinduzierte Genese (Drogen oder Medikamente) als mögliche Differentialdiagnosen genannt. Insbesondere im Vergleich zu der ICD-10 legt das DSM-5 ein besonderes Augenmerk auf den soziokulturellen Kontext der Patienten. Dies ist relevant, um einerseits die Erkrankungswertigkeit der

jeweiligen Symptomatik sowie den potentiellen Einfluss von Akkulturationsstress auf die Krankheitsentwicklung abschätzen zu können und um andererseits kulturspezifische Varianten bzw. Besonderheiten der klinischen Präsentation einzelner Entitäten adäquat Rechnung zu tragen (z.B. den „ataque de nervios“ als einem der Panikattacke ähnlichem Phänomen in Lateinamerika oder dem „taijin kyofusho“ als Variante der sozialen Angststörung in einigen nordostasiatischen Ländern). Die deutlichsten Unterschiede zwischen ICD-10, ICD-11 und DSM-5 bestehen hinsichtlich Zeitkriterien für die verschiedenen Angststörungen. Während die ICD-10 ausschließlich für die Diagnosestellung der GAS einen Mindesterkrankungszeitraum von sechs Monaten voraussetzt, fordert das DSM-5, dass für eine Diagnosestellung die störungsspezifische Symptomatik seit mindestens einem (selektiver Mutismus) bzw. sechs (GAS, soziale Angststörung, Agoraphobie, spezifische Phobien und Trennungsangst im Erwachsenenalter) Monat(en) besteht und dass zur Feststellung einer Panikstörung seit mindestens vier Wochen eine antizipatorische Angst in Bezug auf das erneute Auftreten einer Panikattacke oder eine „fehlangepasste Verhaltensänderung“ (beispielsweise in Form von Vermeidungs- oder Schonverhalten) vorliegen muss. Die ICD-11 hingegen verzichtet bei den meisten Angststörungen auf ein konkretes Zeitkriterium. Mit Ausnahme des selektiven Mutismus (einen Monat) und der Panikstörung (kein Kriterium, jedoch „überdauernde“ Erwartungsangst und/oder Vermeidungsverhalten gefordert) muss die Symptomatik der einzelnen Angststörungen lediglich „einige Monate“ vorhanden sein, bevor eine entsprechende Diagnose gestellt werden kann. Hierdurch soll die Möglichkeit geschaffen werden, Betroffenen zukünftig schneller ein therapeutisches Angebot machen und so die symptomassoziierte Belastung und Beeinträchtigung möglichst zeitnah reduzieren zu können (Kogan et al. 2016).

Die Diagnosestellung der Angststörungen sollte analog zu anderen psychischen Erkrankung standardisiert und unter Anwendung von Diagnostikinstrumenten erfolgen, die auf den Kriterien der ICD-10 bzw. der DSM-Kriterien basieren. Eine hohe diagnostische Sicherheit wird hierbei durch strukturierte bzw. standardisierte klinische Interviews wie das „Strukturierte Klinische Interview für DSM-5“ (SCID-5-CV; First et al. 2016), das „Diagnostische Interview bei psychischen Störungen“ (DIPS; Schneider und Margraf 2011) oder das „Composite International Diagnostic Interview“ (CIDI; First et al. 2002) erreicht, die durch eine Berücksichtigung des gesamten Spektrums der psychischen Erkrankungen eine umfassende und detaillierte Beurteilung des psychopathologischen Profils erlauben. In der klinischen Praxis und Forschung haben sich darüber hinaus „verkürzte“ klinische Interviews und Diagnosechecklisten etabliert, die sich durch einen modularen Aufbau (es werden nur diejenigen Bereiche näher exploriert, in denen sich im Rahmen von „Screeningfragen“ Hinweise auf eine Störung ergeben haben) oder eine weniger standardisierte Art der Fragestellung auszeichnen. Dies ermöglicht im Vergleich zu strukturierten Interviews eine (zeit)ökonomischere Erfassung psychischer Störungen unter Gewährleistung einer ausreichenden Diagnosesicherheit. Beispiele für diese Art von Diagnostikinstrumenten sind das „MINI-International Neuropsychiatric Interview“ (M.I.N.I.; Sheehan et al. 1998) oder die „Internationalen Diagnosechecklisten“ (ICDL; Hiller et al. 2004).

Zur Erfassung des Schweregrades der einzelnen Angststörungen existieren jeweils störungsspezifische Fragebögen zur Fremd- und/oder Selbstbeurteilung. Zahlreiche dieser Instrumente sind in Bezug auf verschiedene Sprachen und soziokulturelle Bedingungen validiert und bereits langfristig in Klinik und

Forschung etabliert. Beispiele für häufig eingesetzte Fragebögen zur Erfassung der Symptom- bzw. Syndromschwere finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2. Beispiele für Instrumente zur Erfassung (des Schweregrades) von Angststörungen

Angststörung	Fragebogen	Art der Erhebung	Referenz
<i>Panikstörung</i>	Panik- und Agoraphobie-Skala Panic Disorder Self-Report	Selbst- und Fremdbeurteilung Selbstbeurteilung	Bandelow 1995 Newman et al. 2006
GAS	Penn-State-Worry Questionnaire Generalized Anxiety Disorder -7	Selbstbeurteilung Selbstbeurteilung	Meyer et al. 1990 Spitzer et al. 2006
<i>Agoraphobie</i>	Mobility Inventory Agoraphobic Cognitions Questionnaire	Selbst- und Fremdbeurteilung Selbst- und Fremdbeurteilung	Chambless et al. 1985 Ehlers und Margraf 2001
<i>Soziale Phobie</i>	Liebowitz Social Anxiety Scale Social Phobia and Anxiety Inventory	Fremdbeurteilung Selbstbeurteilung	Heimberg et al. 1999 Mattick und Clarke 1998; Beidel et al. 1989
<i>Spezifische Phobie</i>	Dental Anxiety Scale Fear of Spiders Questionnaire	Selbstbeurteilung Selbstbeurteilung	Corah et al. 1978 Szymanski und O'Donohue 1995
<i>Trennungsangst (im Erwachsenenalter)</i>	Adult Separation Anxiety Structured Interview Adult Separation Anxiety Questionnaire	Fremdbeurteilung Selbstbeurteilung	Cyranowski et al. 2002 Manicavasagar et al. 2003
<i>Selektiver Mutismus</i>	Selective Mutism Questionnaire Frankfurt Scale of Selective Mutism	Fremdbeurteilung Fremdbeurteilung	Bergman et al. 2008 Gensthaler et al. 2018

1.3. Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte von Angststörungen

Angststörungen stellen als Gruppe mit einer mittleren globalen 12-Monatsprävalenz von 11,6% in vielen Regionen der Welt die häufigsten psychischen Erkrankungen des Erwachsenenalters dar (Baxter et al. 2013). In Bezug auf Deutschland wurde im Rahmen der gegenwärtig aktuellsten Untersuchung auf diesem Gebiet („Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Modul psychische Gesundheit“ [DEGS-MH]) ein Wert von 15,4% ermittelt – dies entspricht rund zehn Millionen betroffener Menschen und lässt damit die Angststörungen auch im nationalen Vergleich einen „Spitzenplatz“ einnehmen (Jacobi et al. 2014). Innerhalb der Gruppe der Angststörungen sind die spezifischen (isolierten) Phobien mit 10,3% und die Panikstörung mit 2,0% der am häufigsten bzw. am seltensten vorkommende Subtyp. Die Agoraphobie, die soziale Phobie und die GAS reihen sich mit 4,0%, 2,7% und 2,3% zwischen diesen beiden Erkrankungen ein (Jacobi et al. 2014). Die „neuen“ Angststörungen sind diesbezüglich noch weitaus weniger gut charakterisiert. Während dem Autor keine Daten in Bezug auf die 12-Monats-Prävalenz bekannt sind, wurden Lebenszeitprävalenzen von ca. 4% für die Trennungsangst und ca. 1%

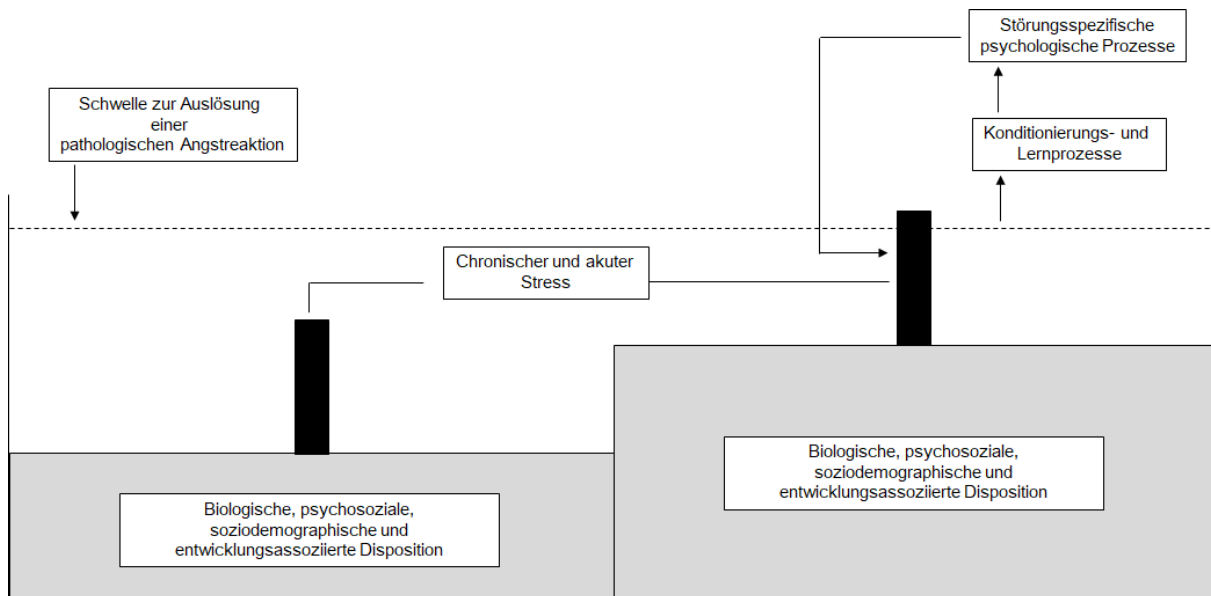
für den selektiven Mutismus berichtet (Hua und Major 2016; Shear et al. 2006). In Abhängigkeit der einzelnen Angststörungen verteilt sich der Erstmanifestationsgipfel dieser Erkrankungsgruppe über weite Teile der Lebensspanne. Während spezifische Phobien, die soziale Phobie und der selektive Mutismus besonders häufig im Kinder- und frühen Jugendalter initial auftreten, findet die Erstmanifestation der Agoraphobie, der Panikstörung und der GAS meist zwischen dem späten dritten und dem mittleren vierten Lebensjahrzehnt statt (Lijster et al. 2017; Hua und Major 2016). In Bezug auf die Trennungsangst konnte gezeigt werden, dass in rund einem Drittel der Fälle die Symptomatik bis ins Erwachsenenalter persistiert und dass viele der Patienten erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden (Shear et al. 2006; Silove et al. 2015). Frauen sind im Vergleich zu Männern (mehr als) doppelt so häufig von Angststörungen betroffen (Jacobi et al. 2014; Steel et al. 2014; Wittchen et al. 2011; Hua und Major 2016) und epidemiologische Studien bzw. Übersichtsarbeiten zeigen, dass - vor allem ohne störungsspezifische therapeutische Intervention – jeweils ein hohes Risiko für einen chronischen bzw. einen durch häufige Rezidive geprägten Erkrankungsverlauf besteht (Yonkers et al. 2003; Sami und Nilforooshan 2015). Insbesondere hieraus resultieren regelhaft eine ausgeprägte psychosoziale Belastung und Beeinträchtigung der Betroffenen sowie deutliche gesundheitsökonomische Implikationen. Nach der majoren Depression gehen Angststörungen innerhalb der Gruppe der psychischen Erkrankungen mit dem zweithöchsten Verlust an „behinderungsbereinigten Lebensjahren“ („disability-adjusted life years“ [DALY]) einher und führen entsprechend zu einer signifikanten Reduktion vor allem der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Kyu et al. 2018; Olatunji et al. 2007). Darüber hinaus konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass Angststörungen in Deutschland mit kumulativen Gesundheitskosten von insgesamt ca. 1,5 Milliarden Euro pro Jahr verbunden sind und sich durch ihr Vorhandensein die jährlichen krankheitsbezogenen Aufwendungen für eine Person nahezu verdoppeln (Konnopka und König 2020; Gustavsson et al. 2011).

1.4 Die Pathogenese der Angststörungen

Analog zu anderen „stressreaktiven“ psychischen Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen wie z.B. affektiven oder somatoformen Störungen konnte auch für die Entstehung von Angststörungen das sogenannte „Diathese-Stress-Modell“ in den letzten Jahrzehnten empirisch abgesichert werden (Wittchen und Hoyer 2011). Gemäß dem „störungsspezifischen“ Diathese-Stress-Modell, welches in Abbildung 2 dargestellt ist, verringern verschiedene psychosoziale, soziodemographische, entwicklungsassoziierte sowie biologische Faktoren (siehe Abschnitte 1.4.1 und 1.4.2) die individuelle Stressresilienz. In ihrer Summe erhöhen sie dadurch die Wahrscheinlichkeit, unter der Einwirkung von (sub)chronischen oder akuten Stressoren auch in einem nicht bedrohlichen Kontext eine Angstreaktion zu entwickeln (Mineka und Oehlberg 2008). Nach entsprechend erfolgter Erstmanifestation einer inadäquaten Angstreaktion können lernfaktorielle und störungsspezifische kognitive Prozesse schließlich dazu führen, dass eine Angststörung entsteht und aufrechterhalten wird (siehe Abschnitt 1.4.3 und Abbildung 2). Im Gegensatz zu den bereits langfristig als (adulte) Angststörungen definierten Erkrankungen liegen in Bezug auf krankheitsbegünstigende Faktoren der Trennungsangst und des selektiven Mutismus bisher relativ wenige beziehungsweise nahezu keine Daten für Patienten im Erwachsenenalter vor. Entsprechend können sich die im Zusammenhang mit diesen beiden

Störungsbildern in den Abschnitten 1.4.1. und 1.4.2 dargestellten Befunde auch auf Kinder oder Adoleszente beziehen, während sich die Daten für die anderen Angststörungen aus adulten Patientenpopulationen stammen.

Abbildung 2. Das „Diathese-Stress-Modell der Angst“ (modifiziert nach Plag und Ströhle, 2020)



1.4.1 Psychosoziale, soziodemographische und entwicklungsassoziierte Befunde

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen konnten in den vergangenen Jahrzehnten (wiederholt) zeigen, dass eine Reihe von *psychosozialen und soziodemographischen* Bedingungen die Wahrscheinlichkeit erhöhen, unter der Einwirkung von Stress eine inadäquate Angstreaktion und in der Folge eine Angststörung zu entwickeln. Mit unterschiedlicher Relevanz für die einzelnen Erkrankungen dieser Gruppe gehören hierzu das weibliche Geschlecht, eine hohe Anzahl an somatischen Erkrankungen, kritische Lebensereignisse im Kindes- oder Erwachsenenalter, eine positive Familienanamnese in Bezug auf psychische Erkrankungen, ein niedriger soziodemographischer Status, ein geschiedener oder verwitweter Familienstand, Gewalterfahrungen in der Kindheit sowie ein Alkohol- und Nikotinkonsum (Moreno-Peral et al. 2014; Knappe et al. 2010; Li et al. 2016; Spence und Rapee 2016). Darüber hinaus ist die transdiagnostische Bedeutung von *kognitiven und entwicklungspsychologischen bzw. Vulnerabilitätsfaktoren* evident, durch die Wahrnehmung, Bewertung und Reaktion von bzw. auf angst- und stressauslösende(n) Stimuli dysfunktional verändert werden können. Bisherige Studien konnten zeigen, dass diese Faktoren vor allem eine erhöhte „Angstsensitivität“ und „Unsicherheitsintoleranz“, eine stark ausgeprägte „Verhaltenshemmung“, ein hohes Maß an „Neurotizismus“, eine subjektiv verringerte Kontrolle über angstausslösende Stimuli („perceived control“), eine verminderte Emotionsregulation sowie einen ängstlich-unsicheren Bindungsstil umfassen (Esbjörn et al. 2012; Lahat et al. 2011; Gallagher et al. 2014; Kotov et al. 2010; Naragon-Gainey 2010; Carleton 2012; Manicavasagar et al. 2009; Pini et al. 2014).

1.4.2 (Neuro)biologische Befunde

Zusätzlich zu den oben aufgeführten, überwiegend extrinsischen Aspekten, haben (prä)klinische Studien in den letzten Jahrzehnten auch eine Reihe von biologischen Systemen hinsichtlich ihrer Relevanz in der Pathogenese von Angststörungen untersucht (Bandelow et al. 2016; Bandelow et al. 2017).

Frühe Schwerpunkte bildeten hierbei *Neurotransmitter*, denen eine Rolle in der Aktivitätskontrolle des Angstnetzwerks zugeschrieben wird (Serotonin [5-HT]), die an der vegetativen Komponente einer Angstreaktion beteiligt sind (Noradrenalin) oder die zentral für die Inhibition der neuronalen Funktion (Gamma-Aminobuttersäure [GABA]) sind. Darüber hinaus fokussierten Arbeiten auch auf verschiedene *Neuropeptide* (z.B. Cholecystokinin, Tachikinine, atriales natriuretisches Peptid oder Oxytocin), Faktoren der *Neurogenese* (z.B. brain-derived neurotrophic factor [BDNF]), die Aktivität des *HPA-Systems*, die (*Elektro-)*Physiologie der zentralen Informationsverarbeitung oder des vegetativen Nervensystems (z.B. das „sensory gating“ bzw. eine Hypersensitivität gegenüber Kohlenstoffdioxid [CO₂]) und distinkte neurokognitive Domänen bzw. Funktionen (Bandelow et al. 2017). Obwohl sich die Datenlage, auch unter Berücksichtigung der einzelnen Subtypen der Angststörungen, durch eine deutliche Heterogenität auszeichnet, konnten einige Befunde (wiederholt) repliziert werden. Hierzu gehören beispielsweise reduzierte Oxytocin-Basallevel bzw. genetische Polymorphismen des Oxytocin-Gens bei Patienten, die an einer sozialen Angststörung oder einer Trennungsangst leiden, eine CO₂-Hypersensitivität bei der Panikstörung und der Trennungsangst, eine gesteigerte Aktivität des HPA-Systems bei Patienten mit einer spezifischen Phobie sowie Defizite in verbalen Gedächtnisleistungen im Kontext der sozialen Phobie (Bandelow et al. 2017; Schiele et al. 2020; Naja und Aoun 2017).

Im Zuge der Weiterentwicklung bzw. der Etablierung *bildgebender Verfahren* (z.B. MRT; Positronenemissionstomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie [SPECT]) wurde insbesondere innerhalb der letzten drei Jahrzehnte eine relativ große Anzahl von Studien durchgeführt, die die Morphologie, das Aktivitätsniveau, das Rezeptorbindungsverhalten oder den Metabolismus innerhalb des Angstnetzwerks zum Gegenstand hatten. Im Vergleich zu gesunden Probanden konnten bei Patienten mit unterschiedlichen Angststörungen hierdurch wiederholt Größenabweichungen sowie Veränderungen des Glukosestoffwechsels und der 5-HT- bzw. GABA-Rezeptor-Bindungskapazität in bestimmten Strukturen (z.B. der Amygdala, des orbitofrontalen Kortex, des Hippocampus, der Insula oder des Thalamus) nachgewiesen werden (Bandelow et al. 2016). Darüber hinaus weisen zahlreiche Befunde auf eine mit Angststörungen assoziierte alterierte „Binnen“-Konnektivität und -Aktivität innerhalb des Angstnetzwerks hin. Letztere wird im Sinne einer gestörten Homöostase des Angstnetzwerks beschrieben, in deren Zusammenhang insbesondere eine Hyperaktivität der Amygdala und eine Hypoaktivität (prä)frontaler Hirnbereiche häufige bzw. häufig replizierte Befunde darstellen (Bandelow et al. 2016). Die pathogenetische bzw. klinische Bedeutung insbesondere der (funktionellen) Hirnanatomie wird durch Arbeiten untermauert, die bei unterschiedlichen Angststörungen zeigen konnten, dass erkrankungsassoziierte Struktur-, Konnektivitäts- oder Aktivitätsmuster nach einer (erfolgreichen) Psycho- oder Pharmakotherapie (s.a. Abschnitt 1.5) signifikante Veränderungen aufweisen (z.B. Lueken et al. 2013; Klumpp et al. 2013; Lai und Wu 2013) oder den Therapieerfolg prädizieren (Lueken et al. 2015; Whalen et al. 2008, 2008; Klumpp et al. 2013).

In den letzten Jahrzehnten wurde darüber hinaus die Rolle der *Genetik* in der Entstehung von Angststörungen zunehmend besser charakterisiert. Nachdem die „genetischen Epidemiologie“ im Rahmen von Familien- und Zwillingsstudien bereits langfristig erhöhte Konkordanzraten für Angststörungen zeigen konnte (z.B. (Hettema et al. 2001)), werden seit einigen Jahren eine zunehmende Anzahl von *molekulargenetischen Untersuchungen* durchgeführt, die das Ziel haben, einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und distinkten Veränderungen im Genom zu identifizieren. Vor diesem Hintergrund konnten bisher insbesondere für die Panikstörung verschiedene krankheitsassoziierte Varianten von Genen gefunden werden, die für Strukturen der monoaminergen Neurotransmission kodieren oder denen eine Relevanz für die Aktivität des HPA-Systems zugeschrieben wird (z.B. den 5-HT-Rezeptor, die Catechol-O-Methyltransferase, die Monoaminoxidase oder oxidative Prozesse im Hippocampus) (Meier und Deckert 2019). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass im Rahmen des Forschungsfeldes der sogenannten „imaging genetics“ bei verschiedenen Angststörungen wiederholt eine Assoziation zwischen einigen dieser Befunde und bereits oben beschriebenen krankheitsassoziierten Veränderungen des Angstnetzwerks gezeigt werden konnte (Domschke und Dannlowski 2010). In jüngerer Zeit wurden darüber hinaus bei verschiedenen Angststörungen genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, die meist mehrere hundert oder einige tausend Patienten umfassten. Ziel entsprechender Arbeiten ist es, nicht nur gezielt nach Veränderungen in einzelnen krankheitssuspekten Kandidatengenen zu suchen, sondern das gesamte Erbgut in Bezug auf einzelne bzw. Kombinationen („Sets“) von genetischen Risikovarianten (sog. „Komposit-Biomarker“) zu screenen. Hierdurch konnte beispielsweise gezeigt und teilweise repliziert werden, dass die Panikstörung mit (einer Kombination von) Genvarianten assoziiert ist, denen eine Rolle in der zentralen Furchtverarbeitung (Erhardt et al. 2011; Erhardt et al. 2012; Haaker et al. 2014) oder in der Entwicklung von Neurotizismus (Forstner et al. 2019) zugeschrieben wird. Darüber hinaus weisen Daten darauf hin, dass die Agoraphobie bzw. soziale Angststörung mit Varianten in Steuerungsgenen in Verbindung steht, die für die intraneuronale Genexpression kodieren (Deckert et al. 2017) bzw. eine entsprechende Diagnose negativ mit dem Vorhandensein von Polymorphismen korreliert, die mit einer höheren Ausprägung des Persönlichkeitsmerkmals „Extraversion“ (Neigung zu Geselligkeit und Optimismus) in Verbindung gebracht wurden (Stein et al. 2017).

1.4.3 Veränderte lernfaktorielle Prozesse und störungsspezifische Modelle

Nachdem auf Basis des „Diathese-Stress-Modells“ der in den Abschnitten 1.4.1. und 1.4.2 dargestellten Veränderungen die Entwicklung einer Angstreaktion unter Einwirkung von Stress begünstigt wurde, schließen sich in der Entwicklung einer Angststörung prinzipiell dieselben lernfaktoriellen Prozesse an, die auch bei einer nicht-pathologischen Angstreaktion zum Tragen kommen und bereits in Abschnitt 1.1. dargestellt wurden. Im Vergleich zu Gesunden konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit einer Angststörung die in Bezug auf einen angstausslösenden Reiz erlernte Angst sowohl schneller auf andere, dem ursprünglichen Reiz ähnelnde Stimuli generalisieren als auch ein vergleichsweise erschwertes bzw. verzögertes „Verlernen“ der Angst („Extinktion“; s.a. Abschnitt 1.5.2)) aufweisen (Duits et al. 2015). Korrespondierend zu diesen Ergebnissen konnte durch Bildgebungsstudien demonstriert werden, dass das Vorliegen einer Angststörung im Rahmen von experimenteller (De-)Konditionierung mit - im Vergleich zu gesunden Probanden - veränderten Aktivitäten innerhalb des Angstnetzwerks (z.B.

im Bereich der Amygdala, in Teilen des präfrontalen Kortex und des ventrale Striatums sowie des ACC) einhergeht (Milad et al. 2014; Tuescher et al. 2011).

Auf der Basis dieser lernfaktoriellen Veränderungen kann insbesondere die Entstehung von phobischen Störungen sowie der Panikstörung durch das „Zwei Faktoren-Modell“ (Mowrer 1960) gut nachvollzogen werden. Nachdem im Rahmen der klassischen Konditionierung die Angst vor panikassozierten Körpersymptomen bzw. bestimmten Situation oder Objekten besonders schnell generalisiert bzw. vergleichsweise nachhaltig erworben wurde, führt die operante Konditionierung zur Vermeidung von symptomauslösenden Aktivitäten (z.B. körperliche Aktivität oder Exposition gegenüber Wärme) oder phobisch besetzten Stimuli und damit zur Aufrechterhaltung der Erkrankungen. In Bezug auf die Aufrechterhaltung der störungsspezifischen Symptomatik wurden in den letzten Jahrzehnten insbesondere für die GAS sowie die soziale Phobie auch komplexere kognitive-behaviorale Modelle entwickelt und im Rahmen von (prä-)klinischen Studien überprüft. Für die GAS stellen das „avoidance model of worry and GAD“ (AMW) von Thomas Borkovec, das „Modell der Unsicherheitsintoleranz“ (IUM) von Michel J. Dugas und das „Metakognitive Modell“ (MKM) von Adrian Wells die gegenwärtig am besten validiertesten Krankheitskonzepte dar, die in einer Übersichtsarbeit von Behar und Kollegen umfassend dargestellt werden (Behar et al. 2009). Das AMW basiert in weiten Teilen auf der „Zwei-Stufen-Theorie“ von Mowrer und sieht das „sich Sorgen“ als eine kognitive Strategie zur Vermeidung bzw. Unterdrückung belastender Vorstellungen und Emotionen an. Durch diese dysfunktionale Problemlösetechnik wird eine adäquate Verarbeitung dieser Phänomene beziehungsweise das Umlernen durch korrigierende Erfahrungen blockiert. Vor allem aus dem AMW leitet sich deshalb auch das Vorgehen im Rahmen der störungsspezifischen kognitiven Verhaltenstherapie ab, welches bei der GAS die sogenannte „Sorgen-Konfrontation“ als zentrales Element beinhaltet (siehe auch Abschnitt 1.5.2). Das IUM hingegen stellt das erhöhte Stresserleben, welches Patienten mit einer GAS durch nicht kalkulierbare Situationen bzw. eine unsichere Perspektive erleben, in den Vordergrund der kognitiven Pathogenese. Die Sorgen werden vor diesem Hintergrund als eine für die Patienten positiv besetzte Sicherheitsfunktion verstanden, durch die gewährleistet werden soll, dass alle „Eventualitäten“ berücksichtigt und bedacht werden. Dies führt jedoch mittelfristig zu einer „negativen Problemorientierung“ sowie, analog zum AMW, zu kognitiver Vermeidung und so zur Aufrechterhaltung bzw. Verschlechterung der Symptomatik. Das MKM wiederum betont die Bedeutung von „Metakognitionen“, genauer gesagt von „Metasorgen“, für die Entstehung und Aufrechterhaltung der GAS. Hierbei werden die eigentlichen Sorgen in Bezug auf externe Stimuli wie Gesundheit oder Sicherheit („type 1 worry“) im Verlauf durch Sorgen („type 2 worry“) in Bezug auf die potentielle Schädlichkeit der type 1 worries (z.B. ihre Unkontrollierbarkeit) oder in Bezug auf das Aufgeben der type 1 worries als Schutzmechanismus ergänzt. Durch die type 2 worries kommt es so schließlich zu einer Zunahme des (gefühlten) Kontrollverlustes und mittelbar zu einer progredienten Erhöhung bzw. einer Verstetigung der Angstsymptomatik (Behar et al. 2009). Insbesondere das MKM wurde in den letzten Jahren in einer Reihe von Studien weiter spezifiziert und bildet die Grundlage für die „Metakognitive Therapie“, die sich insbesondere in der Behandlung der GAS als sehr effektiv erwiesen hat (McEvoy 2019). In Bezug auf die soziale Phobie liegen seit den 1990er Jahren ebenfalls mehrere kognitiv-behaviorale Pathogenesemodelle vor, von denen insbesondere die Konzepte von David M. Clark und Adrian Wells, Ron M. Rapee und Richard G. Heimberg, Stefan G. Hofman sowie David Moscovitch eine

vergleichsweise große Bedeutung erlangt haben (Clark und Wells 1995; Rapee und Heimberg 1997; Hofmann 2007; Moscovitch 2009; Heimberg et al. 2010). Obwohl im direkten Vergleich jeweils einige Unterschiede in der Faktorenanalyse bestehen (z.B. die Betonung von kognitiver Vermeidung, fehlenden sozialen Fertigkeiten und einem verschobenen angstbezogenen Aufmerksamkeitsfokus während des störungsspezifischen Stimulus durch Rapee und Heimberg oder eine untergeordnete Relevanz von dysfunktionalen kognitiven Verarbeitungsprozessen vor den angstbesetzten Situationen bei Hofmann und Moscovitch), weisen diese Modelle jedoch eine breite gemeinsame Basis in Bezug auf ihre Krankheitskonzepte auf. Alle betonen, dass bereits in Antizipation einer (möglichen) Bewertung durch Dritte ein kognitives Vermeidungsverhalten entsteht und dazu führt, dass eine funktionale Auseinandersetzung mit der bevorstehenden Situation deutlich erschwert bzw. unmöglich wird. Für die Zeiträume während bzw. nach der unmittelbaren Konfrontation mit dem sozialen Trigger heben nahezu alle Autoren die Bedeutung der durchgehend negativen Selbstbewertung der eigenen Leistung bzw. des eigenen Verhaltens, einer verstärkten Selbstbeobachtung (in Bezug auf eignes Verhalten oder angstassoziierte Körpersymptome), die Anwendung von Sicherheitsverhalten bzw. eine überkritische retrospektive Analyse der Situation als zentrale symptomaufrechterhaltenden Aspekte hervor. Durch das Zusammenspiel dieser Faktoren wird eine „korrigierende Erfahrung“ auf kognitiver und erlebnisreaktiver Basis verhindert und so die Symptomatik verstetigt. Für die Trennungsangst (des Erwachsenenalters) und den selektiven Mutismus sind dem Autor bisher keine validierten erkrankungsspezifischen kognitiv-behavioralen Modelle bekannt. Im Zusammenhang mit dem selektiven Mutismus erscheinen jedoch Ähnlichkeiten zu Modellen der sozialen Phobie möglich, da zwischen beiden Erkrankungen eine hohe Komborbiditätsrate gefunden wurde beziehungsweise diskutiert wird, ob die Phänomenologie des selektiven Mutismus Ausdruck einer besonders schweren sozialen Angst sein könnte (Muris et al. 2016; Gensthaler et al. 2016).

1.5 Die evidenzbasierte und leitliniengerechte Therapie von Angststörungen

1.5.1. Die Pharmakotherapie

Evidenzbasiert stehen zur Behandlung von Angststörungen sowohl pharmako- als auch psychotherapeutische Optionen zur Verfügung. Im Rahmen der medikamentösen Therapie der Panikstörung, der Agoraphobie, der GAS und der sozialen Phobie bestehen jeweils zahlreiche Wirksamkeitsnachweise für Substanzen aus den Gruppen der „Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer“ (SSRI) und/oder der „Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer“ (SSNRI) sowie in Bezug auf die GAS für den Calcium-Kanal-Modulator Pregabalin (Plag und Ströhle 2012). Die Wirkungsweise der einzelnen Wirkstoffe gilt als gut charakterisiert: Durch den Einsatz von SS(N)RI wird die Wiederaufnahme von 5-HT beziehungsweise Noradrenalin in das präsynaptische Neuron gehemmt und so die synaptische Verfügbarkeit der beiden Botenstoffe erhöht. Pregabalin hingegen moduliert die präsynaptische Freisetzung von Amininen, führt dadurch zu einer Reduktion der glutamatergen Transmission und verringert so mittelbar die neuronale Erregbarkeit (Plag und Ströhle 2012; Benkert und Hippus 2019). Während der angstreduzierende Effekt von Pregabalin, welches auch als „GABA-Analogen“ bezeichnet wird (Benkert und Hippus 2019), aufgrund der substanzspezifischen Wirksamkeit gut nachvollziehbar erscheint, ist die über die

neurobiologische Grundlage der anxiolytischen SS(N)RI-Effekte bisher weniger bekannt. Bisherige Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet lassen sich am ehesten dahingehend zusammenfassen, dass eine SS(N)RI-induzierte Erhöhung des serotonergen Tonus, möglicherweise auch durch strukturelle Veränderungen auf Ebene der 5-HT-Rezeptoren, zu einer Aktivitätsverminderung (Amygdala, Insula) bzw. einer -steigerung ([prä-]frontaler Kortex) innerhalb des Angstnetzwerks führt (Ma 2015; Gorka et al. 2019; Spindelegger et al. 2009; Hahn et al. 2010). In der Vergangenheit widmeten sich eine Reihe von Metaanalysen auch der Wirksamkeit der genannten psychopharmakologischen Optionen. Hierdurch konnten für SS(N)RI und Pregabalin mittlere bis große bzw. kleine bis mittlere Effekte auf die jeweils störungsspezifische Symptomatik gezeigt werden (z.B. Generoso et al. 2017; Jakubovski et al. 2019; Boschen 2011; Bandelow et al. 2015b). Die Evidenzlage hinsichtlich pharmakotherapeutischer Optionen bei spezifischen Phobien, dem selektiven Mutismus und der Trennungsangst (im Erwachsenenalter) ist im Vergleich zu den anderen Angststörungen deutlich schwächer. Während sich bei dem selektiven Mutismus einige Hinweise auf einen SSRI-Effekt aus meist unkontrollierten Studien oder Fallberichten ergeben (Østergaard 2018), existieren in Bezug auf die Trennungsangst bzw. die spezifischen Phobien diesbezüglich keine bzw. keine überzeugenden Arbeiten (z.B. Benjamin et al. 2000).

Vor dem Hintergrund des oben Dargestellten sind zahlreiche SS(N)RI beziehungsweise Pregabalin zur Behandlung der Panikstörung, der GAS, der Agoraphobie und der sozialen Phobie durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen. Darüber werden diese Substanzgruppen als Therapieoptionen der Wahl durch die aktuelle deutsche „S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörung“ sowie andere internationale Therapieleitlinien empfohlen (Bandelow et al. 2015a; Baldwin et al. 2014; Katzman et al. 2014).

1.5.2. Die Psychotherapie

Im Bereich der Psychotherapie stellt die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) das Verfahren dar, für das bisher die meisten Wirksamkeitsnachweise innerhalb randomisiert-kontrollierter Studien generiert werden konnten (Kaczurkin und Foa 2015). Obwohl die KVT auch innerhalb der Gruppe der Angststörungen in den letzten Jahren vor allem durch entsprechende Therapiemanuale bzw. Behandlungslleitfäden zunehmend störungsorientiert ausgerichtet wurde (z.B. Lang und Helbig-Lang 2012; Stangier et al. 2009; Becker und Margraf 2007), setzt sie sich jedoch erkrankungsübergreifend aus vergleichbaren, meist seriell ineinandergreifenden Elementen zusammen. Meistens wird zunächst die sogenannte „Psychoedukation“ durchgeführt. Durch sie erhält der Patient Informationen in Bezug über Art und Entstehungsbedingungen sowie über auslösende und aufrechterhaltende Faktoren der jeweiligen Angststörung. Darüber hinaus wird oft bereits an dieser Stelle die Rationale für die Expositionstherapie (siehe unten) abgeleitet. An die Psychoedukation schließt sich meist die „kognitive Arbeit“ an. Durch sie werden individuelle Einstellungen und Bewertungen des Patienten, die zur Symptomaufrechterhaltung beitragen identifiziert und schrittweise verändert. Ein zentraler Baustein der KVT bei Angststörungen stellt jedoch die „Expositionstherapie“ dar. Hierbei konfrontiert sich der Patient, idealerweise zunächst in Begleitung des Therapeuten, wiederholt mit der angstauslösenden Situation. Dies passiert in der Regel als „Exposition-in-vivo“, bei der der angst- oder sorgenauslösende Stimulus (z.B. eine U-Bahn bei der Agoraphobie, ein Auditorium bei der sozialen Phobie, ein Krankenhaus bei

der GAS, eine räumliche Separierung bei der Trennungsangst, Körpersymptome bei der Panikstörung) aktiv aufgesucht bzw. experimentell herbeigeführt wird. Insbesondere bei der „worry exposure“ der GAS kommt häufig jedoch auch die „Exposition-in-sensu“ als imaginative Technik wirksam zum Einsatz. In jedem Fall wird die in diesem Zusammenhang ansteigende Angst unter Ausschaltung von Sicherheits- und Vermeidungsverhalten so lange ausgehalten bis sie spontan abfällt („Habituation“). Dies vermittelt dem Patienten die sogenannte „korrigierende Erfahrung“, dass die befürchtete Konsequenz (unendliches Ansteigen der Angst, „verrückt werden“, die Kontrolle zu verlieren) nicht eintritt. Im Zuge der Wiederholung der Exposition steigt die Angst so immer flacher an und die Habituation setzt immer früher ein, bis im Idealfall keine Angst mehr auftritt. Der neurokognitive Prozess, der durch die expositionsinduzierte Korrektur dysfunktionaler Annahmen angestoßen wird und der Symptomverbesserung zugrunde liegt, ist auf Basis des gegenwärtigen Wissens das „Extinktionslernen“. Im Rahmen des Extinktionslernens wird durch Wiederlegung der befürchteten Annahme im Rahmen der Exposition eine neue „Gedächtnisspur“ innerhalb des Angstnetzwerks gelegt, die durch die Wiederholung dieser Erfahrung dominant gegenüber der alten Gedächtnisspur wird, die durch die Konditionierungsprozesse im Rahmen der Angstakquisition gelegt wurde (Craske et al. 2018). Durch (prä-)klinischen Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass sich die Angstextinktion neurobiologisch in einer Reduktion der Amygdalaaktivität sowie einer Erhöhung der Aktivität präfrontaler Hirnbereiche und damit, analog zu den Effekten der Pharmakotherapie, in einer verbesserten „Homöostase“ des Angstnetzwerks widerspiegelt (Milad et al. 2014). Die prominente Stellung der Expositionstherapie und damit des Prinzips der Angstextinktion innerhalb einer störungsorientierten Psychotherapie wurde in der Vergangenheit insbesondere für die Panikstörung, die Agoraphobie und die soziale Phobie gut herausgearbeitet. In diesem Zusammenhang konnte sowohl gezeigt werden, dass die Integration der Exposition in das Gesamtbehandlungskonzept die Wirksamkeit der KVT signifikant steigerte als auch, dass die Effekte einer alleinigen Expositionstherapie und einer „vollständigen“ KVT ungefähr gleich groß sind (Ruhmland und Margraf 2001b, 2001a; Carpenter et al. 2018). In Bezug auf die Wirksamkeit der KVT wurde für die Panikstörung, die Agoraphobie, die soziale Phobie und die GAS metaanalytisch ein insgesamt mittlerer Effekt ermittelt (Carpenter et al. 2018), was darauf hindeutet, dass Psycho- und Pharmakotherapie bei den meisten Angststörungen hier eine vergleichbare Wirkung besitzen. Bei praktisch fehlenden medikamentösen Optionen stellt die expositionsbasierte KVT die Behandlungsform der Wahl bei den spezifischen Phobien dar und erreicht unter Berücksichtigung verschiedener Subtypen insgesamt statistisch große Effekte (Wolitzky-Taylor et al. 2008). In Bezug auf die Trennungsangst (im Erwachsenenalter) und den selektiven Mutismus liegen wie auch für die Pharmakotherapie bei diesen Erkrankungen noch keine metaanalytisch ermittelten Daten zur Effektivität psychotherapeutischer Verfahren vor. In Analogie zu den „traditionellen“ (adulten) Angststörungen konnte jedoch insbesondere bei Kindern beziehungsweise Jugendlichen gezeigt werden, dass auch bei den beiden „neuen“ Subtypen die KVT eine wirksame Behandlung darstellt (Østergaard 2018; Schneider et al. 2013).

Auf dieser Basis ist die KVT die Psychotherapieform, die durch die aktuellen (inter)nationalen Behandlungsleitlinien mit dem höchsten Empfehlungsgrad versehen ist (z.B. Bandelow et al. 2015a; Katzman et al. 2014). Die gegenwärtig gültige deutsche „S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörung“ empfiehlt alternativ eine psychodynamische Therapie nur dann, „wenn sich eine KVT nicht als wirksam

erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht“ (Bandelow et al. 2015a).

1.5.3. Response- und Adhärenzrate sowie Wirklatenz der Therapieverfahren

Obwohl durch die Pharmako- und/oder KVT bei vielen Patienten mit Angststörungen eine signifikante und anhaltende Verbesserung der störungsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann, weisen beide Behandlungsansätze jedoch eine relativ hohe „Non-“ bzw. „Partialresponserate“ auf und eine signifikante Anzahl an Patienten beenden die jeweilige Therapieform vorzeitig. Arbeiten, die in der Vergangenheit diese Aspekte adressierten bzw. neben der Hauptfragestellung zusätzlich erfassten, konnten ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen der medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlung bei jeweils rund einem Drittel der Patienten beobachten und die durchschnittliche „drop-out“-Rate betrug 24% bzw. 16% (Taylor et al. 2012). Als Gründe für einen abgeschwächten bzw. fehlenden Therapieerfolg wurden Faktoren wie eine relativ ausgeprägte Störungsschwere, eine hohe Komorbiditätsrate sowie eine fehlende „Compliance“ hinsichtlich der im Rahmen der KVT gestellten Hausaufgaben identifiziert. Eine niedrige Adhärenz hingegen war assoziiert mit geringer Therapie- und Veränderungsmotivation, einer „schwachen“ therapeutischen Beziehung, einer Ambivalenz des Patienten in Bezug auf die Behandlungsform, logistischen Problemen (z.B. schwierige Erreichbarkeit des Therapieortes) sowie, in Bezug auf die Pharmakotherapie, mit unerwarteten Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise Schwitzen, Übelkeit, Diarrhoe, Schlaf- und sexuelle Funktionsstörungen (Taylor et al. 2012; Quagliato et al. 2019). Jedoch auch bei guter Adhärenz und bei Therapierespondern weisen beide Behandlungsformen eine signifikante Wirklatenz auf. Während diese bei den SS(N)RI bis zu mehrere Wochen betragen kann, tritt bei der KVT der therapeutische Effekt in den meisten Fällen nach einigen Monaten und bei einigen Patienten erst nach mehr als einem Jahr Behandlungsdauer ein. Insbesondere die relativ lange Dauer bis zum Wirkeintritt der Psychotherapie ist darauf zurückzuführen, dass die durch den psychotherapeutischen Prozess angestoßenen Veränderungen der symptomaufrechterhaltenden Bewertungen und Verhaltensweisen erst mittelfristig zum Tragen kommen und deren Implementierung in das tägliche Leben der Patienten meist nur schrittweise erfolgen kann.

1.6 Körperliche Aktivität bei Angststörungen

Vor dem Hintergrund des oben Dargestellten wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Ansätze mit dem Ziel untersucht, die Wirksamkeit der bestehenden Therapieoptionen zu erhöhen und/oder deren Wirklatenz zu überbrücken. Neben der pharmakologischen Augmentation des expositionsvermittelten Extinktionslernens (z.B. durch den N-Methyl-D-Aspartat-[NMDA-]Rezeptor-Partialagonisten D-Cycloserin [Mataix-Cols et al. 2017]) rückte in diesem Zusammenhang seit den 1990er Jahren vor allem körperliche Aktivität als Therapiestrategie in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung. Die Rationale für anxiolytische Wirksamkeit körperlicher Aktivität ergab sich sowohl aus epidemiologischen Untersuchungen, die einen negativen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an körperlicher Aktivität und dem Ausmaß an Angst als Symptom oder dem Vorliegen einer Angststörung finden konnten als auch aus klinischen Studien, die über einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf symptomatische Angst bei Gesunden berichteten (Kandola et al. 2018; Ströhle 2009; Mochcovitch et al. 2016; Ensari et al. 2015). In der klinischen Anwendung konnte schließlich im Rahmen randomisiert-kontrollierter Studien gezeigt werden, dass bereits einzelne Einheiten körperlicher Aktivität von bis zu 50 Minuten zu einer signifikanten Reduktion der „Zustandsangst“ („trait anxiety“) bei Patienten mit verschiedenen körperlichen sowie psychischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Schizophrenie oder Bulimia nervosa) führten und bei Patienten mit einer Panikstörung mit einer signifikanten Abschwächung der störungsspezifischen Symptomatik im Rahmen einer experimentellen Symptomprovokation assoziiert waren (Ensari et al. 2015; Ströhle et al. 2009). Die überwiegende Anzahl der Studien, die bisher den Effekt körperlicher Aktivität bei Angststörungen zum Gegenstand hatten, fokussierten jedoch auf ein mehrwöchiges Ausdauertraining, welches in moderater Intensität (ca. 60-70% der maximalen Herzfrequenz [HF_{max}] oder der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität [VO_{2max}]) bis zu fünfmal wöchentlich und für maximal 30 Minuten durchgeführt wurde. Obwohl nicht alle dieser Studien zu positiven Ergebnissen kamen (z.B. Wedekind et al. 2010), konnte bei Patienten mit einer Panikstörung, einer GAS und einer sozialen Phobie gezeigt werden, dass ein entsprechend gestaltetes Bewegungsprogramm, welches als Monotherapie (Herring et al. 2012; Martinsen et al. 1989) oder in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einer erkrankungsorientierten KVT oder Pharmakotherapie (Broocks et al. 1998; Merom et al. 2008) durchgeführt wurde, im Vergleich zu unterschiedlichen Kontrollbedingungen zu einer signifikant stärkeren Symptomreduktion führte. Darüber hinaus ergab sich innerhalb dieser Studien in Bezug auf die Interventionsgruppen eine durchschnittliche „drop-out“-Rate von 14% (Ströhle et al. 2009; Wedekind et al. 2010; Herring et al. 2012; Broocks et al. 1998; Merom et al. 2008; Martinsen et al. 1989). Damit zeigte sich bei Patienten mit einer Angststörung in Bezug auf körperliche Aktivität eine Adhärenz, die vergleichbar mit der in Bezug auf eine erkrankungsorientierte Psychotherapie ist, jedoch ausgeprägter war als im Rahmen der Pharmakotherapie (s. Abschnitt 1.5.2). Unter Einbezug von Folgearbeiten auf diesem Gebiet wurde durch aktuelle Metaanalysen die hohe Akzeptanz einer entsprechenden Intervention bestätigt. Darüber hinaus konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass körperliche Aktivität, die überwiegend als moderat-intensives mehrwöchiges Ausdauertraining durchgeführt wurde, insgesamt einen mittleren Effekt auf die klinische Symptomatik besitzt (Aylett et al. 2018; Stubbs et al. 2017) und damit eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie eine leitliniengerechte Pharmako- und Psychotherapie (s.a. Abschnitt 1.5).

Vor dem Hintergrund der evidenten Wirksamkeit von körperlicher Aktivität bei Angststörungen stellte sich auch die Frage nach deren Wirkmechanismen sowie nach den Effekten der Intervention auf biologische und psychologische Erkrankungskorrelate. Durch die bisherige (prä)klinische Forschung konnte demonstriert werden, dass körperliche Aktivität eine Reihe von biologischen Systemen beeinflusst, die in der Pathogenese der Angststörungen eine (zentrale) Rolle spielen. Diesbezügliche Befunde erstrecken sich vor allem auf eine Verbesserung der serotonergen Neurotransmission (z.B. Erhöhung des serotonergen Tonus oder vermehrte Expression von 5-HT-Rezeptoren), eine vermehrte Bildung neurotropher Faktoren (z.B. BDNF oder „insulin-like growth factor“) und einer (damit einhergehenden) Steigerung der neuronalen Plastizität in Strukturen des Angstnetzwerks (z.B. des innerhalb Hippocampus) sowie auf eine Reduktion der Aktivität des HPA-Systems (Matta Mello Portugal et al. 2013; Wegner et al. 2014). Erkrankungsrelevante psychologische Effekte von körperlicher Aktivität zeichnen sich insbesondere in Bezug auf Lernmechanismen und kognitive Faktoren ab, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen beteiligt sind. So konnte eine metaanalytische Auswertung von tierexperimentellen und klinische Daten zeigen, dass körperliche Aktivität zu einer signifikanten Verstärkung des Extinktionslernens führt und dieser augmentative Effekt sowohl bei durch klassische als auch durch operante Konditionierung erworbenen Informationen zum Tragen kommt (Roquet und Monfils 2018). Darüber hinaus führten sowohl ein mehrwöchiges Ausdauertraining als auch einzelne Trainingseinheiten in jeweils moderater Intensität bei gesunden Probanden zu einer signifikanten sowie jeweils nachhaltigen Reduktion der Angstsensitivität (Smits et al. 2008; LeBouthillier und Asmundson 2015). Neben diesen Effekten auf unmittelbar mit der Pathogenese von Angststörungen verknüpften Faktoren kann es schließlich als gesichert gelten, dass körperliche Aktivität zu einer allgemeinen Verbesserung kognitiver Funktionen führt. In diesem Zusammenhang konnten bei Gesunden insbesondere positive Effekte auf die informationsbezogene Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis, die kognitive Flexibilität, die selektive Aufmerksamkeit sowie auf verschiedene metakognitive Domänen beobachtet werden (Álvarez-Bueno et al. 2017; McMorris und Hale 2012). Diese Befunde könnten im Kontext von Angststörungen insbesondere dann besondere Relevanz erlangen, wenn körperliche Aktivität zusätzlich zu einer KVT eingesetzt und dadurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass Inhalte der Psychotherapie besser enkodiert, prozessiert und konsolidiert werden.

1.7 Zielsetzung der eigenen Arbeit

Seit in den 1990er Jahren die ersten Arbeiten den Fokus auf das Potential körperlicher Aktivität bei Angststörungen richteten, ist eine progrediente Zunahme der Forschungsaktivität auf diesem Gebiet zu verzeichnen. In diesem Zusammenhang haben die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten fünf Studien einen Beitrag geleistet, die klinischen Effekte unterschiedlicher Formen körperlicher Aktivität bei verschiedenen Krankheitsbildern dieser Störungsgruppe überwiegend innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns zu charakterisieren:

- Vor dem Hintergrund der Partial- bzw. Non-Responserate leitliniengerechter Behandlungsverfahren und der positiven Evidenzlage bezüglich der Wirksamkeit körperlicher Aktivität wurde in der ersten

Studie der additive therapeutische Effekt eines mehrwöchigen moderat-intensiven Ausdauertrainings untersucht, welches bei Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zusätzlich zu einer störungsorientierten KVT durchgeführt wurde.

- Die zweite Studie adressierte die zu diesem Zeitpunkt bereits bestehende Datenlage hinsichtlich der akuten anxiolytischen Effekte körperlicher Aktivität bei symptomatischer und syndromaler Angst. Bei Patienten mit einer spezifischen Phobie (Dentophobie) wurde untersucht, welche Effekte ein einmaliges 30-minütiges Laufbandtraining moderater Intensität auf die störungsspezifische Symptomatik sowie auf neuroendokrinologische Stressparameter vor, während und nach einer experimentellen Symptomprovokation hat.
- In der dritten Studie wurden die Effekte von körperlicher Aktivität auf das expositionsvermittelte Extinktionslernen bei der Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung untersucht. Hierzu wurde im zeitlichen Zusammenhang mit fünf in-vivo Expositionen, die im Rahmen einer störungsorientierten KVT stattfanden, ein 30-minütiges moderat-intensives Laufbandtraining durchgeführt und der Einfluss der Intervention auf das Behandlungsergebnis der Psychotherapie beurteilt.
- Durch die vierte Studie wurde der bisherigen Datenlage Rechnung getragen, die auf eine positive Assoziation zwischen der Intensität von körperlicher Aktivität und deren therapeutischer Wirksamkeit bei Angststörungen hinweist. Im Rahmen einer unkontrollierten Pilotstudie absolvierten Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie ein „Hochintensives Intervalltraining“ (HIIT), um einen ersten Eindruck von den Effekten dieser besonders intensiven Trainingsform auf die Symptomausprägung zu gewinnen und deren Akzeptanz durch Patienten mit einer Angststörung abschätzen zu können.
- Ziel der fünften Studie war es, die zuvor im Rahmen der Pilotstudie beobachteten Effekte des HIIT auf die störungs(un)spezifische Symptomatik bei Patienten mit einer Angststörungen innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Designs zu überprüfen. Als Krankheitsentität wurde in dieser Arbeit die GAS adressiert, da sich bei dieser im Vergleich zu anderen Angststörungen sowohl eine störungsspezifische Medikation als auch eine KVT als weniger wirksam erwiesen haben.

2. EIGENE ARBEITEN

2.1. „Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder“

Gaudlitz K, Plag J, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

In der Vergangenheit wurde durch verschiedene Studien ein Effekt von körperlicher Aktivität moderater Intensität sowohl auf symptomatische Angst als auch auf die störungsspezifische Symptomatik bei verschiedenen Angststörungen berichtet. Vor diesem Hintergrund wurde in dieser randomisiert-kontrollierten Studie untersucht, ob der Einsatz eines moderat-intensiven mehrwöchigen Ausdauertrainings, das bei Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zusätzlich zu einer KVT durchgeführt wurde, die Effekte der Psychotherapie verbessern kann. Sowohl die Patienten der Interventionsgruppe als auch diejenigen der Kontrollgruppe, die ein Training in niedriger Intensität absolvierten, wiesen zum Ende der Behandlungsphase als auch zum Katamnesezeitpunkt (5 Monate nach Ende des aktiven Studienzeitraums) eine signifikante Symptomreduktion auf. Patienten der Interventionsgruppe zeigten jedoch bereits am Ende des aktiven Studienzeitraums eine nichtsignifikant geringere und zum Katamnesezeitpunkt eine signifikant niedrigere allgemeine Angstsymptomatik. Der Befund deutet darauf hin, dass moderat-intensive körperliche Aktivität in dieser Patientengruppe dazu beitragen kann, insbesondere die Effekte einer KVT langfristig aufrechtzuerhalten beziehungsweise weiter zu verbessern.

Der folgende Text entspricht dem Abstract der oben zitierten Arbeit:

*“**Background:** Physical activity has been discussed as a therapeutic alternative or add-on for the treatment of anxiety disorders. We studied whether aerobic exercise compared to physical activity with low impact can improve the effect of cognitive behavioral therapy (CBT) in patients with panic disorder (PD) with/without agoraphobia. **Methods:** Forty-seven patients received group CBT treatment over 1 month, which was augmented with an 8-week protocol of either aerobic exercise (three times/week, 30 min, 70% VO₂ max; n = 24) or a training program including exercises with very low intensity (n = 23) in a randomized controlled double-blind design. The primary outcome measure was the total score on the Hamilton Anxiety Scale (Ham-A). A 2 × 3 analysis of covariance (ANCOVA) with baseline value as a covariate was conducted for data analysis.*

***Results:** Time × group interaction for the Ham-A revealed a significant effect (P = .047, η² p = .072), which represented the significant group difference at a 7-month follow-up. For the other clinical outcome measures no statistical significance emerged, although improvement was more sustained in the exercise group. **Conclusions:** For patients with PD, regular aerobic exercise adds an additional benefit to CBT. This supports previous results and provides evidence about the intensity of exercise that needs to be performed.”*

[Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder](#)

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

[Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder](#)

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

[Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder](#)

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

[Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder](#)

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

[Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder](#)

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

[Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder](#)

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder

Gaudlitz K, **Plag J**, Dimeo F, Ströhle A.

Depression and Anxiety, 2014; 32(3):221-228.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22337>

2.2. “Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial”

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Da auch für einzelne Einheiten moderat-intensiver Aktivität eine akute angstreduzierende Wirksamkeit beschrieben worden war, untersuchten wir in dieser randomisiert-kontrollierten Studie erstmalig die Effekte eines einmaligen Laufbandtrainings auf die Symptomatik sowie auf die Konzentrationen von Kortisol im Speichel (sC) und Alpha-Amylase im Speichel bei Patienten mit einer spezifischen Phobie. Es konnte gezeigt werden, dass ein 30-minütiges Training moderater Intensität im Vergleich zu einem Training, das in niedrigerer Intensität durchgeführt wurde, bei Patienten mit einer Dentophobie zu einer signifikant stärkeren Abnahme der Angstreaktion vor, während und nach einer störungsspezifischen experimentellen Symptomprovokation führte. Darüber hinaus führte ausschließlich das moderat-intensive Training während den genannten Untersuchungszeitpunkten zu einer signifikanten Reduktion eines vor Beginn des Trainings erhöhten sC. Durch diese Arbeit konnten Befunde hinsichtlich einer akut symptomreduzierenden Wirksamkeit von körperlicher Aktivität bei Angststörungen, die zuvor insbesondere in Bezug auf die Panikstörung vorlagen, bei einer spezifischen Phobie repliziert werden. In Übereinstimmung mit der bestehenden Datenlage bei spezifischen Phobien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass der Therapieeffekt mit einer Reduktion von Kortisol korrespondierte.

Der folgende Text entspricht dem Abstract der oben zitierten Arbeit:

*“**Background:** Physical activity has shown to be effective in anxiety disorders. For specific phobia, no studies are available that systematically examined the effects of an aerobic exercise intervention on phobic fear within a randomized-controlled design. Therefore, we investigated the acute effect of a standardized aerobic training on clinical symptoms of dental phobia as well as on stress-related neurobiological markers. **Methods:** Within a crossover design, 30 patients with dental phobia (mean age: 34.1 years; mean score of the Dental Anxiety Scale: 18.8) underwent two minor dental interventions separated by 7 days. Dental treatment was performed after 30 min of physical activity at either 20% VO_{2max} (control) or 70% VO_{2max} (intervention), respectively. To control for habituation, patients were randomly assigned to one of the two conditions prior to the first intervention. Moreover, saliva samples were collected at five times in order to determine changes in salivary cortisol (sC) and alpha-amylase (sAA) due to treatment. **Results:** In comparison to baseline, aerobic exercise within 70% VO_{2max} significantly reduced clinical anxiety and sC concentrations before, during, and after the dental treatment. In contrast, the control condition led to decreased sAA levels at different time points of measurement. Habituation occurred at the second study day, independent of the order. **Conclusions:** Our study provides evidence for an effect of moderate-intense exercise on clinical symptoms and sC in patients with dental phobia. Therefore, acute aerobic exercise might be a simple and low-cost intervention to reduce disorder-specific phobic fear.”*

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial

Lindenberger BL*, **Plag J***, Schumacher S, Gaudlitz K, Bischoff S, Bobbert T, Dimeo F, Petzold MB, Kirschbaum C, Dudás Z, Ströhle A

(*: geteilte Erstautorenschaft) / *Depression and Anxiety*, 2017; 34:1040-1048.

DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22659>

2.3. “Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia”

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*

(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Nachdem vor allem präklinische Daten Hinweise darauf lieferten, dass durch körperliche Aktivität auch das Extinktionslernen positiv beeinflusst werden kann, untersuchten wir in dieser randomisiert-kontrollierten Studie die Effekte eines moderat-intensiven Trainings auf die Expositionstherapie bei Patienten, die an einer Panikstörung mit Agoraphobie litten. Hierzu führten Patienten vor insgesamt fünf Expositionen, die im Rahmen einer siebenwöchigen KVT durchgeführt wurden, jeweils ein 30-minütiges Laufbandtraining in einer Intensität von 70% (Intervention) oder 30% (Kontrolle) VO_{2max} durch. Beide Gruppen wiesen nach Abschluss der KVT eine signifikante Reduktion der störungs(un)spezifischen Angstsymptomatik auf. Patienten, die das intensivere Training absolvierten, zeigten zu diesem Zeitpunkt jedoch eine nichtsignifikant stärkere Reduktion einer unspezifischen Angstsymptomatik. Zum Katamnesezeitpunkt (6 Monate nach Beendigung der Therapie) konnte bei insgesamt stabiler Symptomverbesserung in beiden Gruppen dieser Unterschied nicht mehr festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Studie lieferten einen Hinweis darauf, dass bei Patienten mit einer Panikstörung mit Agoraphobie durch den Einsatz von moderat-intensiver körperlicher Aktivität, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Expositionstherapie durchgeführt wird, eine Beschleunigung des Therapieeffektes einer KVT erreicht werden kann.

Der folgende Text entspricht dem Abstract der oben zitierten Arbeit:

“Exposure-based Cognitive Behavioral Therapy (eb-CBT) represents the most evidence-based psychotherapeutic approach in anxiety disorders. However, its efficacy may be limited by a delay in onset of action and a substantial number of patients does not respond sufficiently to treatment. In this context, aerobic exercise was found to be effective in reducing clinical anxiety as well as to improve (elements of) disorder-specific CBT in some mental disorders. We therefore investigated the effect of aerobic exercise supplementary to an eb-CBT in panic disorder and agoraphobia (PD/AG). 77 patients with PD/AG performed a 30 min treadmill task with moderate or low intensity (70% or 30% of the maximal oxygen uptake [VO_{2max}]) prior to five exposure sessions within a standardized seven-week CBT. At baseline, after completing the treatment period (post) and six month after post (follow-up), several measures of (un)specific psychopathology (Hamilton Anxiety Rating Scale [Ham-A], Mobility Inventory [MI], Panic and Agoraphobia Scale [PAS], Agoraphobic Cognitions Questionnaire [ACQ], Body Sensations Questionnaire [BSQ]) were established to assess for clinical changes. All patients experienced a significant improvement of symptoms from baseline to post (for all measures $p < .001$) but repeated-measures analyses of variance found a trend towards a significant time \times group interaction in the Ham-A in favor for the moderate intense exercise group ($f[1, 74] = 4.15, p = .045, \alpha = .025$). This trend, however, disappeared at follow-up since the low-intense exercise group further improved significantly in Ham-A after post. Our findings therefore might point to an accelerating effect of moderate-intense exercise within an exposure-based CBT for AG/PD.”

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A* (*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia

Bischoff S, Wieder G, Einsle F, Petzold MB, Janßen C, Mumm JLM, Wittchen HU, Fydrich T, **Plag J***, Ströhle A*
(*: geteilte Letztautorenschaft) / *Journal of Psychiatric Research*, 2018;101:34-41.

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

2.4. “High-Intensity Interval Training in Panic Disorder patients: A pilot study”

Plag J, Ergec DL, Fydrich T, Ströhle A

The Journal of Nervous and Mental Disease, 2019;207:184-187.

DOI: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000944>

Im Verlauf der Forschung auf diesem Gebiet ergaben sich zunehmend mehr Hinweise auf eine „Intensität-Wirkung-Beziehung“ in Bezug auf die störungsspezifischen Effekte von körperlicher Aktivität bei Angststörungen. In diesem Zusammenhang zeigte sich schließlich auch metaanalytisch, dass die angstreduzierende Wirkung positiv mit der Intensität der körperlichen Aktivität korrelierte. Vor diesem Hintergrund hatte diese Pilotstudie zum Ziel, erste Daten hinsichtlich der Wirksamkeit und Akzeptanz eines HIIT bei Patienten mit einer Angststörung zu generieren. Ein HIIT beinhaltet kurze aufeinanderfolgende Bewegungseinheiten, die alternierend im hoch- (> 77% HF_{max}) und niedrigintensiven (< 70% HF_{max}) durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein HIIT, welches in einem Zeitraum von 12 Tagen insgesamt sechsmal durchgeführt wurde, bei Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zu einer signifikanten Reduktion der Schwere der Panikstörung, des agoraphobischen Vermeidungsverhaltens sowie einer komorbiden depressiven Symptomatik führte. Die Größe der beobachteten störungs(un)spezifischen Effekte gingen hierbei überwiegend über diejenigen hinaus, die im Rahmen eines (mehrwöchigen) moderat-intensiven Trainings bei Angststörungen gefunden wurden. Darüber hinaus konnte demonstriert werden, dass das HIIT durch diese Patientengruppe sehr gut toleriert bzw. angenommen wurde. Diese Studie lieferte somit erstmalig Hinweise darauf, dass ein HIIT bei Patienten mit einer Angststörung äußerst wirksam ist und sicher durchgeführt werden kann.

Der folgende Text entspricht dem Abstract der oben zitierten Arbeit:

“High-intensity interval training (HIIT) may produce strong physiological but also psychological effects within a short period. However, it is questionable if this type of training is applicable and effective in patients with panic disorder (PD) because they are more vulnerable to the adverse effects of exercise. Twelve PD patients performed a 12-day HIIT trial. Every second day, patients performed 10 high-intensity 1-minute intervals at 77% to 95% of their maximum heart rate separated by 1-minute intervals with moderate to low intensity. All patients completed the 12-day training period. PD severity, agoraphobia, depression, general disorder severity, and endurance performance improved substantially with moderate to large effects sizes. Moreover, the increase in endurance performance was correlated with the reduction of depression and agoraphobia. HIIT was well tolerated by patients with PD and may induce rapid and strong therapeutic effects. A randomized controlled clinical trial is needed to verify our findings.”

High-Intensity Interval Training in Panic Disorder patients: A pilot study

Plag J, Ergec DL, Fydrich T, Ströhle A

The Journal of Nervous and Mental Disease, 2019;207:184-187.

DOI: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000944>

High-Intensity Interval Training in Panic Disorder patients: A pilot study

Plag J, Ergec DL, Fydrich T, Ströhle A

The Journal of Nervous and Mental Disease, 2019;207:184-187.

DOI: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000944>

High-Intensity Interval Training in Panic Disorder patients: A pilot study

Plag J, Ergec DL, Fydrich T, Ströhle A

The Journal of Nervous and Mental Disease, 2019;207:184-187.

DOI: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000944>

High-Intensity Interval Training in Panic Disorder patients: A pilot study

Plag J, Ergec DL, Fydrich T, Ströhle A

The Journal of Nervous and Mental Disease, 2019;207:184-187.

DOI: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000944>

2.5. "Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder"

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Diese Studie überprüfte den therapeutischen Effekt des HIIT bei Angststörungen innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns. Als Entität wurde die GAS gewählt, da diese eine vergleichsweise geringe Responserate auf leitliniengerechte Therapieoptionen aufweist. Die Arbeit konnte zeigen, dass sechs HIIT-Einheiten innerhalb von zwölf Tagen zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Sorgen, einer komorbiden Depression sowie somatischen Korrelaten eines erhöhten Stresserlebens führten als ein Training geringerer Intensität. Dieser Effekt war bis zu zwölf Tage nach Beendigung des aktiven Studienzeitraums nachweisbar und das HIIT erzielte jeweils große Effekte auf die jeweilige Symptomatik. Zusätzlich ergab sich ausschließlich in der HIIT-Kondition ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Zunahme der „perceived control“ und der Reduktion der Sorgen sowie der allgemeinen Angstsymptomatik. In Ergänzung zu der unter 2.4 dargestellten Pilotstudie konnte durch diese Arbeit somit gezeigt werden, dass ein HIIT auch bei der GAS einen (anhaltenden) therapeutischen Effekt auf die störungs(un)spezifische Angstsymptomatik besitzt, der über die Effekte eines mehrwöchigen moderat-intensiven Ausdauertrainings bei Angststörungen hinausgeht. Hierdurch ergab sich ein Hinweis darauf, dass diese Trainingsform innerhalb dieser Erkrankungsgruppe transdiagnostisch ein vergleichsweise hohes therapeutisches Potential besitzt. Darüber hinaus konnte erstmalig bei einer Angststörung demonstriert werden, dass körperliches Training einen Effekt auf einen kognitiven Risikofaktor besitzt und es konnte die hohe Adhärenzrate in Bezug auf das HIIT repliziert werden.

Der folgende Text entspricht dem Abstract der oben zitierten Arbeit:

***“Background:** Aerobic exercise (AE) demonstrated an overall medium treatment effect in anxiety disorders (AD) but there is evidence for an "intensity-response" relationship. High intensity interval training (HIIT) was highly effective on a range of (mental) health parameters. However, so far no randomised-controlled trial (RCT) investigated the efficacy of HIIT in AD. **Methods:** 33 patients with generalized anxiety disorder (GAD) were randomly assigned to 12-day HIIT or a training of lower intensity (LIT). Anxiety, comorbid depression, stress-related bodily symptoms and perceived control over anxiety related stimuli (PC) were assessed at baseline, post-training and 30 days after baseline by using the Penn State Worry Questionnaire (PSWQ), the Hamilton Inventories for Anxiety and Depression (Ham-A, Ham-D), the Screening for Somatoform Symptoms-7 (SOMS-7) and the Anxiety Control Questionnaire (ACQ-R). **Results:** Both interventions showed moderate or large effects on all clinical measures. However, effects for HIIT were generally about twice as high as for LIT. PC negatively correlated with GAD severity in the whole sample at baseline but an association of training-induced changes in PC and worrying were exclusively detectable in HIIT. **Conclusion:** HIIT was highly effective and fast acting in GAD. Therefore, it may complement first-line treatment approaches in this condition.”*

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder

Plag J, Schmidt-Hellinger P, Klippstein T, Mumm JLM, Wolfarth B, Petzold MB, Ströhle A

Journal of Anxiety Disorders, 2020; Sep 24;76:102311.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102311>

3. DISKUSSION

3.1. Klinische Effekte von körperlicher Aktivität bei Angststörungen

Vor dem Hintergrund der bereits vorliegenden positiven Befunde in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit eines moderat-intensiven Ausdauertrainings bei unterschiedlichen Angststörungen (Merom et al. 2008; Herring et al. 2012; Broocks et al. 1998; Martinsen et al. 1989) untersuchte die **erste Studie** dieser Habilitationsschrift im Rahmen eines randomisiert-kontrollierten Designs die Effekte eines mehrwöchigen Laufbandtrainings in einer Intensität von 70% VO_{2max} , welches bei Patienten mit einer Panikstörung in Ergänzung zu einer manualisierten und im Rahmen unseres ambulanten Behandlungsangebotes bereits etablierten expositionsbasierten KVT durchgeführt wurde (Gaudlitz et al. 2015). Damit griffen wir insbesondere die Arbeit von Merom und Mitarbeitern auf, die in einer Gruppe von 41 Patienten mit verschiedenen Angststörungen (Panikstörung, GAS, soziale Phobie) das therapeutische Potential eines moderat-intensiven Lauftrainings von bis zu 150 Minuten wöchentlicher Dauer adressierte, welches in zeitlichem Zusammenhang mit einer acht bzw. zehnwöchigen störungsspezifischen KVT durchgeführt wurde. Im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe (Ernährungsberatung) konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Intervention bei Patienten mit einer sozialen Phobie zu einer signifikant stärkeren Verbesserung des KVT-Effektes führte als bei der Panikstörung und der GAS (Merom et al. 2008). Um einen möglichen klaren Benefit von zusätzlicher körperlicher Aktivität auf die Psychotherapieeffekte auch bei Patienten mit einer Panikstörung besser herausstellen zu können, wies unsere Studie jedoch einige Unterschiede in Bezug auf das Studiendesign auf: während die Studie von Merom und Kollegen ausschließlich 15 Patienten mit einer Panikstörung berücksichtigte, schlossen wir auf Basis einer „sample size calculation“ insgesamt 58 Patienten in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe ein. Hierdurch sollte es ermöglicht werden, gegebenenfalls auch kleinere additive Effekte des Ausdauertrainings darzustellen. Darüber hinaus ermittelten wir erstmalig vor Beginn des Laufbandtrainings im Rahmen einer Belastungsergometrie die jeweilige VO_{2max} , um so durch eine bestmögliche Individualisierung der Trainingsintensität etwaige Effekte zu optimieren. Weiterhin wurde in unserer Studie von Beginn an dreimal wöchentlich für 30 Minuten in einer Intensität von 70% VO_{2max} auf einem Laufband in einem standardisierten Kontext trainiert; die Patienten in der Studie von Merom et al. hingegen steigerten die körperliche Aktivität in Bezug auf Frequenz und Intensität allmählich über den Verlauf des Studienzeitraums und konnten die Trainingsumgebung frei wählen (Merom et al. 2008). Auch setzten wir als Kontrollbedingung körperliche Aktivität von geringerer Intensität ein. Hierdurch sollte insbesondere beurteilt werden, ob sich in Bezug auf die „antipanischen“ Effekte von additiv zu einer KVT eingesetzter Aktivität Hinweise auf eine „Intensität-Wirkung-Beziehung“ ergeben. Neben Fragebögen, die auf eine allgemeine Angstsymptomatik fokussieren (Hamilton Angstskala [Ham-A] und Beck Angst-Inventar [BAI]), verwendeten wir schließlich - im Gegensatz zu Merom und Mitarbeitern - auch ein Messinstrument, das spezifisch den Schweregrad der Panikstörung erfasste (Panik- und Agoraphobie-Skala [PAS]), um Veränderung der störungsspezifischen Symptomatik durch die körperliche Aktivität möglichst genau abzubilden.

Auch durch die beschriebenen Modifikationen gelang es uns jedoch ebenfalls nicht, unmittelbar nach Beendigung der Intervention einen zusätzlich Effekt des moderat-intensiven Ausdauertrainings auf die klinische Symptomatik zu erzielen. Zumindest bis zu einem gewissen Grad kontrastierten damit sowohl unsere Befunde als auch die von Merom und Kollegen diejenigen Arbeiten, die im Rahmen eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns bei Patienten mit einer Panikstörung (Broocks et al. 1998; Martinsen et al. 1989) oder einer GAS (Herring et al. 2012) einen signifikanten therapeutischen Effekt eines mehrwöchigen Ausdauertrainings feststellen konnten, welches als Monotherapie durchgeführt wurde. Als mögliche Ursache für die Negativbefunde in Bezug auf ein additiv zu einer Psychotherapie eingesetztes Ausdauertraining diskutierten wir bereits in unserer Studie die klinische Wirksamkeit einer störungsspezifischen KVT, die zumindest in unserer Arbeit sowohl in Bezug auf die störungsspezifische und allgemeine Angst als auch auf eine komorbide depressive Symptomatik eine große Effektstärke aufwies (Gaudlitz et al. 2015). Hierdurch könnte ein „Deckeleffekt“ hinsichtlich der Symptomverbesserung während der KVT entstanden sein, aufgrund dessen sich die zusätzliche angstreduzierende Wirksamkeit des Ausdauertrainings nicht mehr darstellen lies. Das sicherlich interessanteste Ergebnis unserer Studie bildete sich jedoch während der Katamnese ab, die fünf Monate nach Beendigung des aktiven Studienzeitraums erhoben wurde. Zu diesem Zeitpunkt bestand in der Kontrollgruppe weitestgehend eine Stabilität des Behandlungserfolgs; in einigen Fragebögen (BAI und PAS) zeigte sich jedoch ein nicht-signifikanter Anstieg des Summenwertes und damit eine Tendenz zu einer erneuten Verschlechterung der Angstsymptomatik. Die Interventionsgruppe hingegen wies seit dem Ende des aktiven Studienzeitraums eine weitere Reduktion der Angstsymptomatik und einer komorbiden depressiven Symptomatik, wobei der Unterschied in der Ham-A im Vergleich zur Kontrollgruppe statistische Signifikanz erreichte. Dieser Befund weist darauf hin, dass das in unserer Studie durchgeführte moderat-intensive Ausdauertraining dazu beigetragen hat, den Behandlungserfolg der KVT nicht nur zu konsolidieren sondern langfristig sogar weiter zu steigern. Aus heutiger Sicht erscheint es wahrscheinlich, dass hierfür Effekte des Ausdauertrainings auf psycho- bzw. biologische Faktoren verantwortlich sind, die im Abschnitt 1.7 übersichtsartig dargestellt wurden. Dem Kenntnisstand des Autors nach wurden in der Folge unserer Studie jedoch keine (weiteren) Arbeiten durchgeführt, die die (langfristigen) Effekte eines Ausdauertrainings auf eine störungsspezifisch ausgerichtete KVT bei der Panikstörung respektive anderen Angststörung untersuchten oder die die mittel- bzw. langfristigen psychologischen und biologischen Effekte von körperlicher Aktivität in dieser Erkrankungsgruppe adressierten. Entsprechend ist unser Befund bisher singulär und die zugrundeliegenden Mechanismen bleiben spekulativ.

Die Tatsache, dass nicht nur für ein kontinuierlich durchgeführtes Ausdauertraining sondern auch für einzelne Einheiten körperlicher Aktivität eine angstreduzierenden Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte (Ensari et al. 2015) bildete die Rationale für die **zweite Studie** dieser Habilitationsschrift. Hierbei war es besonders interessant, dass bereits einzelne moderat-intensive Einheiten körperlicher Aktivität von 20 bis 30 Minuten Dauer nicht nur unmittelbar zu einer deutlichen Reduktion einer zuvor erhöhten „Zustandsangst“ („trait anxiety“) führten sondern auch den Effekt eines anschließend applizierten experimentellen panikogenen Stimulus sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit einer Panikstörung signifikant abschwächen konnten (Smits et al. 2009; Ströhle et al. 2009; Roth 1989).

Vor diesem Hintergrund erschien es für uns lohnenswert zu untersuchen, ob diese Art von körperlicher Aktivität einen akuten therapeutischen Effekt bei Menschen mit einer spezifischen Phobie besitzt. Die Entscheidung, auf diese Angststörung zu fokussieren hatte insbesondere folgende Gründe, die sich auch aus den Erfahrungen unserer Behandlungspraxis ableiteten: zunächst existieren für Patienten mit einer spezifischen Phobie keine kurzfristig wirksamen Therapieoptionen. Dies liegt vor allem daran, dass im Gegensatz zu anderen Angststörungen wie der Panikstörung, der GAS oder der sozialen Phobie keine evidenzbasierten, zugelassenen oder durch die gegenwärtige Behandlungsleitlinie empfohlenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (s.a. Abschnitt 1.5.1). Obwohl eine störungsorientierte KVT bei diesem Erkrankungsbild vergleichsweise effektiv ist (s.a. Abschnitt 1.5.2), kann darüber hinaus insbesondere die Durchführung der Expositionsübungen in Abhängigkeit des phobisch besetzten Kontexts logistisch sehr aufwendig bzw. im Einzelfall nur sehr schwer oder nicht durchführbar sein (z.B. im Fall einer „Aviophobie“). Wenn zusätzlich eine Exposition gegenüber dem phobischen Stimulus im Alltag eher oder sehr selten stattfindet, kann sich schließlich sowohl für den Therapeuten als auch für den Betroffenen eine negative „Aufwand-Nutzen“-Relation in Bezug auf die Durchführung der Psychotherapie ergeben. Durch diese Faktoren erhöht sich unserer Erfahrung nach die Wahrscheinlichkeit, dass eine zielführende Behandlung der spezifischen Phobie nicht stattfindet – obwohl im Fall der Konfrontation mit der gefürchteten Situation oder dem angstbesetzten Objekt regelhaft eine ausgeprägte psychosoziale Belastung und/oder Beeinträchtigung entsteht. Aus dem bisher Dargestellten leiteten wir ab, dass einzelne Einheiten körperlicher Aktivität insbesondere bei der spezifischen Phobie eine Option darstellen könnte, um unabhängig von einer Expositionstherapie und bedarfsgerecht eine Reduktion der Angstreaktion zu erreichen. Deren gezielter Einsatz sollte unseren Überlegungen nach zusätzlich dadurch begünstigt werden, dass sich die spezifische Phobie definitionsgemäß durch eine klare situative oder räumliche Begrenzung des phobischen Stimulus auszeichnet. Hierdurch sollte für Betroffene in vielen - natürlich jedoch nicht in allen - Fällen eine größere „Planbarkeit“ in Bezug auf die Stimuluskonfrontation und damit auch auf den vorausgehenden Einsatz von körperlicher Aktivität gegeben sein. Ein Subtyp spezifischer Phobien, auf den die zuvor genannten Aspekte zutreffen (logistisch aufwendige bzw. nur schwer durchführbare Expositionstherapie; relativ seltene, jedoch gut planbare Stimuluskonfrontation) stellt die Dentophobie dar. Die Dentophobie ist als besonders starke Ausprägung einer „Zahnarztangst“ eine relativ häufige psychische Erkrankung, die in westlichen Gesellschaften eine Prävalenz von bis zu 3,5% innerhalb der Allgemeinbevölkerung aufweist (Armfield 2010; Carrillo-Diaz et al. 2012). Entsprechend den Kriterien für eine spezifische Phobie vermeiden Betroffene Zahnarztbehandlungen gänzlich oder können diese nur unter ausgeprägter Angst durchführen lassen. Insbesondere durch das störungsspezifische Vermeidungsverhalten wird schließlich das Risiko einer signifikanten Verschlechterung des orodontalen Status erhöht, wodurch die unmittelbare, aus der Angstsymptomatik resultierende psychosoziale Belastung und Beeinträchtigung regelhaft noch einmal verstärkt wird (Berggren und Meynert 1984). Die Summe der genannten Aspekte führte uns schließlich zu dem Entschluss, die akuten anxiolytischen Effekte einzelner Einheiten körperlicher Aktivität bei Patienten mit einer Dentophobie zu untersuchen. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit einer Dentophobie eine einzelne Einheit eines 30-minütigen Laufbandtrainings in einer Intensität von 70% VO_{2max} vor einer Zahnarztbehandlung zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Angst unmittelbar vor, während und nach der Intervention

fürhte als ein zeitlich identisches Training geringerer Intensität (20% VO_{2max}). Korrespondierend zur Entwicklung der klinischen Symptomatik konnten wir feststellen, dass die Patienten, die die Bewegungseinheit in höherer Intensität absolviert hatten, im Vergleich zu den Patienten in der Kontrollgruppe zu den genannten Messzeitpunkten signifikant niedrigere sC-Konzentrationen aufwiesen (Lindenberger et al. 2017). In der Diskussion der Ergebnisse stellten wir heraus, dass gemäß unseren Studienergebnissen eine relativ kurze Einheit moderat-intensiver Bewegung bei Patienten mit einer Dentophobie nicht nur zu einer reduzierten Angst während sondern bereits vor der phobischen besetzten Situation führt. Diesen zusätzlichen Effekt auf die „Erwartungsangst“ stellten wir als klinisch sehr bedeutsam heraus, da er das Potential birgt, eine bedeutsame Hürde zur Konfrontation gegenüber dem gefürchteten Stimulus zumindest graduell abzubauen und dadurch den Patienten bereits den Zugang zu einer Zahnarztbehandlung deutlich zu erleichtern (Lindenberger et al. 2017).

Auch die Ergebnisse dieser Arbeit können nicht direkt mit anderen Befunden verglichen werden, da weder vor noch nach unserem Projekt Studien durchgeführt wurden, die die monotherapeutischen Effekte körperlicher Aktivität bei der Dentophobie oder bei anderen spezifischen Phobien systematisch untersuchten. Es erscheint jedoch vorstellbar, dass entsprechende Effekte körperlicher Aktivität auch bei anderen Subtypen dieser Erkrankungsgruppe erzielt werden können, möglicherweise insbesondere bei solchen, bei denen die Konfrontation mit dem jeweiligen phobischen Stimulus zeitlich begrenzt, eine antizipatorische Angst jedoch trotzdem stark ausgeprägt ist (z.B. bei Patienten, die am „Blut-Injektions-Verletzungs“-Typ leiden oder in einigen Fällen von Aviophobie, Akrophobie und Zoophobie). In Bezug auf die Dentophobie sollte sich der untersuchte Behandlungsansatz in Bezug auf die logistischen, zeitlichen und räumlichen Voraussetzungen in vielen Fällen gut in der Praxis implementieren lassen und könnte somit eine bedarfsgerechte Erweiterung des zahnärztlichen Behandlungsangebotes darstellen.

Die **dritte Studie** dieser Habilitationsschrift leitete sich zum damaligen Zeitpunkt hauptsächlich aus präklinischen Arbeiten ab, die am Tiermodell wiederholt zeigen konnten, dass v.a. durch einzelne Einheiten körperlicher Aktivität die Extinktion von durch klassische oder operante Konditionierung erworbener Information im allgemeinen (z.B. Smith et al. 2012; Mustroph et al. 2011; Lynch et al. 2010) und Angst im Speziellen (Siette et al. 2014) verstärkt werden kann. Diese Befunde bildeten die Grundlage für die Annahme, dass körperliche Aktivität, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Expositionstherapie durchgeführt wird, bei Patienten mit einer Angststörung zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses führen könnte. Einen ersten Hinweis darauf, dass eine entsprechende Intervention tatsächlich auch im klinischen Kontext mit einem positiven Effekt auf ein expositionsbasiertes therapeutisches Vorgehen verbunden ist, ergaben sich durch eine Pilotstudie aus dem Jahr 2015 (Powers et al. 2015). In dieser Arbeit wurden bei insgesamt neun Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) jeweils 12 Einheiten einer traumafokussierten prolongierten Exposition (PE) durchgeführt. Bei circa der Hälfte der Patienten wurde die PE als Monotherapie durchgeführt, während die anderen Studienteilnehmer unmittelbar vor jeder PE-Einheit ein 30-minütiges Laufbandtraining in einer moderaten Intensität von 70% VO_{2max} absolvierten. Nach Beendigung des Studienzeitraums zeigte sich, dass durch die kombinierte Intervention eine signifikant stärkere Reduktion der PTBS-Symptomatik erreicht werden konnte als durch eine alleinige PE (Powers et al. 2015).

Auf dieser Basis untersuchten wir bei Patienten mit einer Agoraphobie (mit oder ohne Panikstörung) innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns, ob ein entsprechend zur Arbeit von Powers und Mitarbeitern identisch gestaltetes Laufbandtraining, welches jeweils vor fünf Expositionen im Rahmen einer störungsspezifischen KVT durchgeführt wurde, das Behandlungsergebnis der Psychotherapie beeinflusst (Bischoff et al. 2018). Im Vergleich zu einem Training geringerer Intensität (30% VO_{2max}) zeigte sich nach Abschluss der KVT - bei signifikanter Symptomreduktion in der Gesamtgruppe der Patienten - in Bezug auf die störungsspezifische Angstsymptomatik kein Gruppenunterschied. Die Interventionsgruppe wies zu diesem Zeitpunkt jedoch statistisch einen Trend zu einem niedrigeren Gesamtsummenwert in der Ham-A und damit eine Tendenz zu einer stärkeren Reduktion der störungsunspezifischen Angstsymptomatik auf. Dieser Unterschied war vor dem Hintergrund einer stabilen bzw. weiteren Symptomverbesserung in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe jedoch zum Katamnesezeitpunkt nicht mehr nachweisbar (Bischoff et al. 2018). In der Diskussion unserer Studie interpretierten wir den erhobenen Befund dahingehend, dass körperliche Aktivität in moderater Intensität, die unmittelbar vor Expositionen durchgeführt wird, bei Patienten mit einer Agoraphobie das Potential besitzt, die therapeutische Wirksamkeit einer expositionsbasierten KVT zu beschleunigen. Gleichzeitig mussten wir jedoch berücksichtigen, dass wir dies ausschließlich und nur in begrenztem Maß für eine allgemeine Angstsymptomatik, nicht jedoch für das störungsspezifische Symptomprofil abbilden konnten. Als mögliche Ursache hierfür diskutierten wir verschiedene Aspekte des Studiendesigns unseres Projektes (v.a. einen möglichen „ceiling“-Effekt in Bezug auf die Symptomverbesserung durch die bereits sehr wirksame KVT; eine zu lange Zeitlatenz zwischen der Durchführung der körperlichen Aktivität und der Exposition sowie eine zu geringe Anzahl der „augmentierten“ Expositionen), durch die der Effekt des moderat-intensiven Trainings abgeschwächt oder „überdeckt“ worden sein könnte und die deshalb im Rahmen von Folgestudien berücksichtigt werden sollten (Bischoff et al. 2018).

Bereits kurz vor der Veröffentlichung unserer Studie wurde eine Arbeit publiziert, die ebenfalls den akuten Effekt einer Einheit von moderat- bis hochintensiver körperlicher Aktivität auf die Expositionstherapie bei Patienten mit einer phobischen Störung untersuchte (Jacquart et al. 2017). Im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie ließen Jacquart und Mitarbeiter rund 60 Patienten mit einer Akrophobie unmittelbar vor einer störungsspezifischen Exposition in virtueller Realität entweder ein 30-minütiges Laufbandtraining in einer Intensität von 80% VO_{2max} oder eine gleichlange Ruhephase durchführen. In beide Gruppen zeigte sich eine mindestens mittelfristig andauernde signifikante Symptomverbesserung, deren Ausmaß sich jedoch nicht zwischen beiden Gruppen unterschied (Jacquart et al. 2017). Diesen Befund griffen wir bereits in der Diskussion unserer Studie auf und diskutierten einige Aspekte (v.a. eine relativ lange Zeitlatenz zwischen Ende der körperlichen Aktivität und Beginn der Exposition, der Einsatz einer virtuellen anstatt einer „in-vivo“-Exposition und eine bei vielen Patienten subsyndromale Ausprägung der Höhenangst), die zu dem negativen Ergebnis der Studie beigetragen haben könnten oder den direkten Vergleich mit unserer Arbeit erschwerten (Bischoff et al. 2018). In der Folge unserer Publikation wurden eine Metaanalyse sowie eine Übersichtsarbeit mit dem Ziel veröffentlicht, den sich aus den verfügbaren präklinischen Daten ergebenden akuten Effekt von körperlicher Aktivität auf das Extinktionslernen zu quantifizieren sowie mögliche Einflussparameter auf deren Wirksamkeit zu identifizieren (Tanner et al. 2018; Roquet und Monfils 2018). Durch diese

Arbeiten konnte hinsichtlich der Fragestellung insgesamt ein statistisch kleiner Effekt (Hedges' g : 0.40) identifiziert und gezeigt werden, dass der Effekt auf die Extinktion nach operanter Konditionierung deutlich stärker ausgeprägt war als nach klassischer Konditionierung (Roquet und Monfils 2018). Darüber hinaus zeigten die verfügbaren Daten, dass akute körperliche Aktivität stärker wirksam war, wenn diese nach anstatt vor oder während der Extinktion durchgeführt wurde. Zusätzlich war der augmentative Effekt positiv mit der zurückgelegten Wegstrecke während der Bewegungseinheit, jedoch negativ mit der Anzahl der augmentierten Extinktionseinheiten (1-7 vs. > 7 Extinktionseinheiten) assoziiert (Roquet und Monfils 2018; Tanner et al. 2018). Diese Befunde wurden teilweise durch eine erst kürzlich publizierte randomisiert-kontrollierte klinische Studie aufgegriffen, die ebenfalls Patienten mit einer Angststörung zum Gegenstand hatte. 84 Studierende mit einer sozialen Angststörung vom „Nur-Leistungs“-Subtyp absolvierten eine Expositionssitzung, die als angstauslösenden Stimulus eine freie Rede beinhaltete. Unmittelbar nach der Exposition absolvierten 47 Teilnehmer eine Einheit eines moderat-intensiven Fahrradergometertrainings (40-60% HR_{max}) von 30 Minuten und 37 der Probanden eine Ruhephase. Im Rahmen einer Re-Exposition eine Woche später zeigten beide Gruppen anhand etablierter Instrumente zur Schweregradbeurteilung eine signifikante, jedoch erneut vergleichbare Symptomreduktion (Weisman und Rodebaugh 2020). Die Autoren diskutierten, dass möglicherweise eine Mindestanzahl an durch körperliche Aktivität begleitete Expositionseinheiten notwendig ist, um den augmentativen Effekt von körperlichem Training auf das Extinktionslernen abbilden zu können (Weisman und Rodebaugh 2020). Für diese theoretischen Überlegungen ergeben sich tatsächlich erste Hinweise aus den verfügbaren klinischen Daten: Sowohl das Ausmaß als auch die Störungsspezifität des augmentativen Effektes von körperlicher Aktivität, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Expositionstherapie durchgeführt wurde, nahm mit sinkender Anzahl der augmentierten Expositionssitzungen ab und war bei nur einer Expositionseinheit nicht mehr nachweisbar (Powers et al. 2015; Jacquart et al. 2017; Bischoff et al. 2018; Weisman und Rodebaugh 2020).

In der Zusammenschau ist unsere Studie in Bezug auf das klinische Potential von körperlicher Aktivität als augmentative Strategie der Expositionstherapie gegenwärtig Teil einer heterogenen Befundlage, in der sich die bisherigen Erkenntnisse der präklinischen Forschung nicht wirklich widerspiegeln. Mit Fokus auf die Angststörungen ist der sich aus unserer Studie ergebende Hinweis auf einer Beschleunigung des Psychotherapieeffektes bisher singulär und steht zwei klaren Negativergebnissen bei anderen Entitäten dieser Erkrankungsgruppe gegenüber. Sicherlich müssen bei der Interpretation der bisherigen Arbeiten die bereits diskutierten Unterschiede in Bezug auf das Studiendesign sowie die Verschiedenheit der bisher untersuchten Krankheitsentitäten dieser Störungsgruppe (Agoraphobie, spezifische Phobie, soziale Phobie) berücksichtigt werden. Zukünftige Arbeiten sollten deshalb versuchen, die bisherigen Erkenntnisse aus den klinischen und tierexperimentellen Projekten (noch) konkreter umzusetzen. Dies könnte bedeuten, dass sich an eine Mindestanzahl von Expositionstherapien innerhalb oder außerhalb einer KVT (am ehesten zwischen sechs und zwölf Einheiten) mit einer möglichst geringen Zeitlatenz Einheiten körperlicher Aktivität anschließen, die über einen längeren Zeitraum als 30 Minuten und gegebenenfalls mit einer höheren Intensität als 80% VO_{2max} durchgeführt werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der bisherigen präklinischen Befunde könnte es schließlich interessant sein, auch in klinischen Arbeiten zukünftig nicht nur die absolute Dauer der

körperlichen Aktivität sondern auch die pro Zeiteinheit zurückgelegte Wegstrecke in Bezug zur augmentativen Wirksamkeit zu betrachten.

Der sich durch die Originalarbeiten abzeichnende Befund, dass bei unterschiedlichen Angststörungen die Intensität der körperlichen Aktivität positiv mit der Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik assoziiert ist, bildete die Grundlage für die Konzeptualisierung der **vierten** in diese Habilitationsschrift aufgenommene **Studie**. Um das therapeutische Potential dieser inzwischen auch metaanalytisch abgesichert „Intensität-Wirkung-Beziehung“ (Aylett et al. 2018) genauer zu beurteilen, erschien uns ein HIIT als geeignete Trainingsmethode. Das HIIT wurde initial im Bereich des Leistungssports entwickelt und hat sich insbesondere in den letzten Jahren in seinen verschiedenen Formen (z.B. als „short“- oder „long interval“-Protokoll) auch im Breitensport fest etabliert. Unabhängig vom jeweiligen Subtyp ist ein HIIT ein relativ kurzes Training von meist weniger als 30 Minuten, innerhalb dessen hochintensive und niedrigintensive Einheiten bzw. Pausen im Wechsel durchgeführt werden. Die Rationale für eine entsprechende Untersuchung wurde zusätzlich durch Arbeiten der letzten Jahre gestützt, die die Effekte eines HIIT bei somatischen und psychischen Erkrankungen bzw. Risikokonstellationen (z.B. Adipositas, Hypertension, [Prä-]Diabetes, Depression) untersuchten. Durch diese konnte gezeigt werden, dass relativ wenige Wiederholungen dieser Trainingsform vergleichbare oder signifikant stärkere Effekte auf die jeweilige Zielsymptomatik hatten als ein mehrwöchiges Ausdauertraining in moderater Intensität (die metaanalytisch ausgewerteten Daten dieser Studien finden sich bei Korman et al. 2020; Leal et al. 2020; Nardi et al. 2018; Wewege et al. 2017). Ein in Praxis und Forschung etabliertes HIIT stellt das Protokoll nach Gillen und Gibala dar. Hierbei werden innerhalb von 12 Tagen sechs 20-minütige HIIT absolviert, die jeweils aus alternierend durchgeführten einminütigen Einheiten im Bereich von > 85% bzw. < 70% VO_{2max} bestehen (Gillen und Gibala 2014).

In unserer unkontrollierten Pilotstudie untersuchten wir erstmalig die Effekte eines nach den Vorgaben von Gillen und Gibala durchgeführten HIIT bei Patienten mit einer klassifizierten Angststörung und konnten demonstrieren, dass diese Intervention bei Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie mittlere bis große Effekte auf die Angstsymptomatik, das assoziierte Vermeidungsverhalten sowie eine komorbide Depression besaß. Darüber hinaus zeigte sich eine Korrelation zwischen der trainingsassoziierten Zunahme der körperlichen Fitness und der Reduktion des agoraphobischen Vermeidungsverhaltens beziehungsweise einer komorbiden depressiven Symptomatik (Plag et al. 2019).

Durch diese Studie fanden wir erste Hinweise darauf, dass ein HIIT bei einer klassifizierten Angststörung innerhalb eines kürzeren Zeitraums zu stärkeren Effekten auf die störungs(un)spezifische Symptomatik führt als ein mehrwöchiges Ausdauertraining, das in moderater Intensität absolviert wird. Auch deutete sich an, dass ein HIIT vergleichbare bzw. teilweise stärkere Effekte auf die Klinik dieser Erkrankung(sgruppe) besitzen könnte als eine KVT, für die bei allen Angststörungen metaanalytisch eine mittlere Effektstärke ermittelt werden konnte (Carpenter et al. 2018). Zu diesem Zeitpunkt konnten wir unsere Ergebnisse in Bezug auf die erkrankungsspezifische Wirkung unserer Intervention nicht mit Befunden zu anderen Angststörungen vergleichen; der Effekt auf die depressive Symptomatik deckte sich jedoch mit anderen Studien, die das antidepressive Potential des HIIT adressierten und für die

ebenfalls metaanalytisch ein großer Effekt auf ein (komorbides) depressives Syndrom ermittelt werden konnte (Martland et al. 2020a).

Um die Hinweise auf den ausgeprägten störungsspezifischen Effekt des HIIT bei Angststörungen innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Designs zu überprüfen, wurde die **fünfte Studie** dieser Habilitationsschrift konzipiert und durchgeführt. Wie bereits in der Einleitung des entsprechenden Manuskriptes dargestellt fokussierten wir diesmal auf die GAS, da im Vergleich zu anderen Angststörungen bei dieser Erkrankung die leitliniengerechte Psycho- und Pharmakotherapie eine relativ geringe Wirksamkeit aufweist und deshalb Patienten mit dieser Erkrankung im Falle eines reproduzierbaren therapeutischen Effekt des HIIT in besonderem Maß von der Intervention profitieren würden (Plag et al. 2020).

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir nicht nur zeigen, dass ein HIIT auch bis zu 18 Tage nach seiner Beendigung zu einer signifikant stärkeren Reduktion des „sich-Sorgen“ als Kernsymptom der GAS, einer unspezifische Angst, einer komorbiden depressive Symptomatik sowie von stressassoziierten somatische Symptomen führte als ein Training geringerer Intensität, sondern auch, dass die Effekte der Intervention überwiegend doppelt so groß waren wie die der Kontrollintervention. Darüber hinaus war in der Interventionsgruppe der Anstieg der „perceived control“ mit dem Rückgang der störungsspezifischen Angstsymptomatik assoziiert, was darauf hinweist, dass die Effekte des HIIT zumindest teilweise durch die Modifikation eines bekannten kognitiven Risikofaktors der GAS zu erklären sind (Plag et al. 2020).

Durch dieses Projekt gelang es, die störungsspezifische Wirksamkeit bei einer weiteren Angsterkrankung und innerhalb eines belastbaren Studiendesigns zu replizieren. In der Zusammenschau deuten die Befunde der vierten und fünften Studie somit darauf hin, dass ein HIIT bei Angststörungen insgesamt eine relativ schnelle, hohe sowie anhaltende Wirksamkeit aufweisen und damit in dieser Erkrankungsgruppe transdiagnostisch ein therapeutisches Potential besitzen könnte. Darüber hinaus konnten wir auf der Basis eines hochstandardisierten Vorgehens zeigen, dass die Effekte des HIIT auf die Symptomatik GAS nicht nur stärker sind als die eines mehrwöchigen moderat-intensiven Trainings, sondern auch als diejenigen, die für eine erkrankungsorientierte Psycho- und Pharmakotherapie ermittelt wurden (Plag et al. 2020). Aus diesem Befund lässt sich insbesondere bei dieser Erkrankung eine Rationale ableiten, ein entsprechendes Trainingsprogramm in Ergänzung zu einer leitliniengerechten Behandlung anzubieten und so deren Effekte zu steigern bzw. einer fehlenden oder partiellen Therapieresponse zu begegnen. Durch den relativ schnellen Wirkeintritt des HIIT könnte darüber hinaus die Wirklatenz einer Psycho- und Pharmakotherapie „überbrückt“ und so die symptomassoziierte Belastung bzw. Beeinträchtigung zeitnaher reduziert werden. Besonders interessant erscheint schließlich der Zusammenhang zwischen der HIIT-induzierten Veränderung der Sorgen und der „perceived control“. Nach Kenntnisstand des Autors konnte hierdurch erstmalig innerhalb einer randomisiert-kontrollierten Studie eine Assoziation zwischen der trainingsassoziierten Modifikation eines bekannten kognitiven Risikofaktors für Angststörungen und dem Rückgang der klinischen Kernsymptomatik einer klassifizierten Angststörung gezeigt werden. Bereits in der Diskussion unserer Studie zeigten wir auf, dass dieser Befund einen Beitrag dazu leistet, nicht nur die Wirkmechanismen sondern auch die Grundlagen der „Intensität-Wirkung-Beziehung“ von körperlicher

Aktivität bei Angststörungen weiter aufzuklären und die diesbezüglich bisher noch vergleichsweise unvollständige Datenlage weiter auszubauen (Plag et al. 2020).

3.2. Adhärenz in Bezug auf körperliche Aktivität bei Angststörungen

In vier von fünf Studien dieser Habilitationsschrift zeigte sich innerhalb der jeweiligen Interventionsgruppe eine maximale „drop-out“-Rate von 18% (Gaudlitz et al. 2015; Lindenberger et al. 2017; Plag et al. 2019; Plag et al. 2020). Einzig in der Studie von Bischoff et al. beendeten 29% bzw. 27% der Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe das Projekt vor Abschluss des aktiven Studienzeitraums (Bischoff et al. 2018). Ein genauerer Blick in die Daten der letztgenannten Arbeit macht jedoch deutlich, dass ausschließlich ein Patient der Interventionsgruppe sowie kein Patient in der Kontrollgruppe aus Gründen ausschieden, die unmittelbar mit dem Laufbandtraining in Zusammenhang standen. Vor diesem Hintergrund konnten unsere Arbeiten nicht nur die bereits in Vorstudien dargestellte hohe Akzeptanz von körperlicher Aktivität bei Patienten mit verschiedenen Angststörungen replizieren, sondern auch erstmalig demonstrieren, dass Trainingsformate mit (sehr) hoher Intensität wie das HIIT durch Patienten innerhalb dieser Erkrankungsgruppe ebenfalls gut toleriert werden. Obwohl in Bezug auf das HIIT kein direkter Vergleich mit anderen Studien im Bereich der Angststörungen möglich ist, deckt sich dieser Befund mit den Ergebnissen anderer Arbeiten, die ein HIIT sowohl bei (untrainierten) gesunden Probanden als auch bei Patienten mit somatischen und psychischen Erkrankungen einsetzten. Diese Arbeiten ermittelten jeweils eine HIIT-assoziierte „drop-out“-Rate von weniger als 20% und konnten dadurch zeigen, dass das HIIT gegenüber einem moderat-intensiven Ausdauertraining bei syndromübergreifend stärkerer Wirksamkeit mit einer vergleichbaren Adhärenzrate einhergeht (Korman et al. 2020; Martland et al. 2020b; Reljic et al. 2019). In Bezug auf Angststörungen besitzt diese Feststellung jedoch eine besondere klinische Relevanz. Hierdurch wird die vor allem in der klinischen Praxis häufig geäußerte Befürchtung relativiert, dass Patienten dieser Erkrankungsgruppe aufgrund der vergleichsweise starken Induktion von angstassoziierten Körpersymptomen insbesondere hochintensive Formen von körperlicher Bewegung nicht tolerieren würden und deshalb das therapeutische einer entsprechenden Intervention nicht ausgeschöpft werden kann. Besonders interessant erscheint, dass ein entsprechendes „Nebenwirkungsprofil“ bei körperlicher Aktivität scheinbar deutlich besser toleriert wird als im Kontext einer Pharmakotherapie. Hier zeigt sowohl die Datenlage als auch die Behandlungspraxis, dass psychophysiologische Symptome (z.B. Schwitzen oder Unruhe), die insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit SS(N)RI auftreten können, häufige Gründe für das (selbständige) Absetzen der Medikation darstellen (Taylor et al. 2012).

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Aufbauend auf bereits vorbestehenden Daten haben die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten dazu beigetragen, den therapeutischen Effekt von körperlicher Aktivität bei Angststörungen genauer zu charakterisieren. Hierbei wurde eine entsprechende Intervention in unterschiedlicher Form (als Mono- oder Zusatztherapie sowie als Augmentationsstrategie), Dauer (als einmalige Intervention oder als mehrwöchiges, regelmäßiges Ausdauertraining) und Intensität (moderat- und hochintensiv) bei verschiedenen Angststörungen und überwiegend innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns untersucht. Zunächst fanden wir Hinweise darauf, dass ein Laufbandtraining von moderater Intensität, welches bei Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie im zeitlichen Zusammenhang mit einer mehrwöchigen störungsspezifischen KVT bzw. einer Expositionstherapie durchgeführt wird, das Potential besitzt, Psychotherapieeffekte zu beschleunigen bzw. langfristig zu stabilisieren. Weitaus deutlicher konnten wir jedoch demonstrieren, dass einzelne Einheiten moderat-intensiver körperlicher Aktivität bei Patienten mit einer spezifischen Phobie zu einer signifikanten Reduktion sowohl der antizipatorischen als auch der unmittelbar stimulusassoziierten Angst führen. Schließlich adressierten wir die aus der bestehenden Datenlage resultierenden Hinweise auf eine „Intensität-Wirkung-Beziehung“ von körperlicher Aktivität in Form zweier Studien, die die Effekte eines HIIT bei Patienten mit einer Panikstörung mit/ohne Agoraphobie bzw. einer GAS untersuchten. Hier konnten wir zeigen, dass diese Trainingsform bei beiden Angststörungen zu einer Symptomreduktion führte, die sowohl in Bezug auf ihr Ausmaß als auch auf die Schnelligkeit ihres Eintritts moderat-intensiver körperlicher Aktivität und teilweise auch leitliniengerechten Behandlungsverfahren überlegen war. Neben den klinischen Effekten ist die auch in unseren Studien festgestellte hohe Adhärenz in Bezug auf körperliche Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichen Angststörungen hervorzuheben. In diesem Zusammenhang gelang es uns nicht nur die geringe „drop-out“-Rate hinsichtlich eines moderat-intensiven Bewegungsprogramms aus Vorstudien wiederholt zu replizieren sondern diese auch erstmalig bei einer hochintensiven Trainingsform darzustellen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir mit den in dieser Habilitationsschrift enthaltenen Studien zeigen konnten, dass körperliche Aktivität durch Patienten mit verschiedenen Angststörungen sehr gut akzeptiert wird und insbesondere als Monotherapie in moderater sowie hoher Intensität ein deutliches therapeutisches Potential innerhalb dieser Erkrankungsgruppe besitzt. Darüber hinaus stellt auf Basis unserer Daten insbesondere das HIIT eine besonders schnellwirksame Therapieoption dar, durch die die Wirklatenz der SS(N)RI und der KVT adressiert werden kann.

Ein besonders interessanter Anknüpfungspunkt an unsere Arbeiten stellt aus Sicht des Autors die positive Assoziation zwischen der Intensität der körperlichen Aktivität und dem Ausmaß des klinischen Effekts dar. Zukünftige Studien auf diesem Gebiet könnten die Wirksamkeit (und Verträglichkeit) eines HIIT bei weiteren Angststörungen wie der sozialen Phobie, der Trennungsangst und des selektiven Mutismus sowie bei anderen Subtypen einer spezifischen Phobie untersuchen, um dadurch dessen therapeutisches Potential auch bei weiteren Angststörungen beurteilen zu können. Auch sollte angestrebt werden, die diesbezüglichen Ergebnisse unserer Pilotstudie bei Patienten mit einer Panikstörung innerhalb eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns zu überprüfen und so die Basis für eine noch validere Beurteilung der klinischen Wirksamkeit zu schaffen. Wie bereits weiter oben

dargestellt bietet es sich weiterhin an, die unmittelbaren Effekte einzelner Einheiten moderat-intensiver körperlicher Aktivität, die wir bei Patienten mit einer Dentophobie darstellen konnten, auch bei weiteren Subtypen der spezifischen Phobien, zu untersuchen. Insbesondere bei dieser Angststörung könnte es auch interessant sein, alternativ einen hochintensiven Ansatz zu verfolgen und auf die akute Wirksamkeit einer einzelnen HIIT-Einheit vor der Konfrontation mit einem situativ umschriebenen phobischen Stimulus zu fokussieren. Schließlich erscheint es auf Basis unserer Ergebnisse ebenfalls lohnenswert, die Rationale von körperlicher Aktivität als „add-on“-Option bei einer KVT bzw. als Augmentationsstrategie einer Expositionstherapie weiterzuverfolgen. Um etwaige störungsspezifische Effekte hier besser darstellen zu können, kann neben einer stärkeren Berücksichtigung präklinischer Daten (z.B. in Bezug auf Dauer, Zeitpunkt und zurückgelegter Wegstrecke) auch hier eine Erhöhung der Intensität der körperlichen Aktivität in Betracht gezogen werden.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- Álvarez-Bueno, C.; Pesce, C.; Cavero-Redondo, I.; Sánchez-López, M.; Martínez-Hortelano, J. A.; Martínez-Vizcaíno, V. (2017): The effect of physical activity interventions on children's cognition and metacognition: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 56 (9), S. 729–738. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.06.012.
- Armfield, J. M. (2010): Development and psychometric evaluation of the Index of Dental Anxiety and Fear (IDAF-4C+). In: *Psychological assessment* 22 (2), S. 279–287. DOI: 10.1037/a0018678.
- Armony, J. L.; LeDoux, J. E. (1997): How the brain processes emotional information. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 821, S. 259–270. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48285.x.
- Aylett, E.; Small, N.; Bower, P. (2018): Exercise in the treatment of clinical anxiety in general practice - a systematic review and meta-analysis. In: *BMC health services research* 18 (1), S. 559. DOI: 10.1186/s12913-018-3313-5.
- Baldwin, D. S.; Anderson, I. M.; Nutt, D. J.; Allgulander, C.; Bandelow, B.; den Boer, J. A. et al. (2014): Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 28 (5), S. 403–439. DOI: 10.1177/0269881114525674.
- Baldwin, D. S.; Gordon, R.; Abelli, M.; Pini, S. (2016): The separation of adult separation anxiety disorder. In: *CNS spectrums* 21 (4), S. 289–294. DOI: 10.1017/S1092852916000080.
- Bandelow, B. (1995): Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. In: *International clinical psychopharmacology* 10 (2), S. 73–81. DOI: 10.1097/00004850-199506000-00003.
- Bandelow, B.; Baldwin, D.; Abelli, M.; Altamura, C.; Dell'Osso, B.; Domschke, K. et al. (2016): Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. In: *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 17 (5), S. 321–365. DOI: 10.1080/15622975.2016.1181783.
- Bandelow, B.; Baldwin, D.; Abelli, M.; Bolea-Alamanac, B.; Bourin, M.; Chamberlain, S. R. et al. (2017): Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. In: *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 18 (3), S. 162–214. DOI: 10.1080/15622975.2016.1190867.
- Bandelow, B.; Lichte, T.; Rudolf, S.; Wiltink, J.; Beutel, M.E. (2015a): The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 265 (5), S. 363–373. DOI: 10.1007/s00406-014-0563-z.
- Bandelow, B.; Reitt, M.; Röver, C.; Michaelis, S.; Görlich, Y.; Wedekind, D. (2015b): Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. In: *International clinical psychopharmacology* 30 (4), S. 183–192. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000078.
- Bandura A.; Walters R.H. (1963): Social Learning and personality development. New York: Holt Rinehart and Winston.
- Baxter, A. J.; Scott, K. M.; Vos, T.; Whiteford, H. A. (2013): Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. In: *Psychological medicine* 43 (5), S. 897–910. DOI: 10.1017/S003329171200147X.

- Becker, E. S.; Margraf, J. (2007): Generalisierte Angststörung. Ein Therapieprogramm. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Weinheim, Basel: Beltz.
- Behar, E.; DiMarco, I. D.; Hekler, E. B.; Mohlman, J.; Staples, A. M. (2009): Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): conceptual review and treatment implications. In: *Journal of anxiety disorders* 23 (8), S. 1011–1023. DOI: 10.1016/j.janxdis.2009.07.006.
- Beidel, D. C.; Borden, J. W.; Turner, S. M.; Jacob, R. G. (1989): The Social Phobia and Anxiety Inventory: concurrent validity with a clinic sample. In: *Behaviour research and therapy* 27 (5), S. 573–576. DOI: 10.1016/0005-7967(89)90093-4.
- Benjamin, J.; Ben-Zion, I. Z.; Karbofsky, E.; Dannon, P. (2000): Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. In: *Psychopharmacology* 149 (2), S. 194–196. DOI: 10.1007/s002130000372.
- Benkert, O.; Hippus, H. (2019): Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Berggren, U.; Meynert, G. (1984): Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. In: *Journal of the American Dental Association (1939)* 109 (2), S. 247–251. DOI: 10.14219/jada.archive.1984.0328.
- Bergman, R. Lindsey; Keller, Melody L.; Piacentini, John; Bergman, Andrea J. (2008): The development and psychometric properties of the selective mutism questionnaire. In: *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53* 37 (2), S. 456–464. DOI: 10.1080/15374410801955805.
- Bischoff, S.; Wieder, G.; Einsle, F.; Petzold, M. B.; Janßen, C.; Mumm, J. L. M. et al. (2018): Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia. In: *Journal of psychiatric research* 101, S. 34–41. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.03.001.
- Boschen, M. J. (2011): A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 56 (9), S. 558–566. DOI: 10.1177/070674371105600907.
- Broocks, A.; Bandelow, B.; Pekrun, G.; George, A.; Meyer, T.; Bartmann, U. et al. (1998): Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. In: *The American journal of psychiatry* 155 (5), S. 603–609. DOI: 10.1176/ajp.155.5.603.
- Büchel, C.; Dolan, R. J. (2000): Classical fear conditioning in functional neuroimaging. In: *Current opinion in neurobiology* 10 (2), S. 219–223. DOI: 10.1016/s0959-4388(00)00078-7.
- Carcea, I.; Froemke, R. C. (2019): Biological mechanisms for observational learning. In: *Current opinion in neurobiology* 54, S. 178–185. DOI: 10.1016/j.conb.2018.11.008.
- Carleton, R. N. (2012): The intolerance of uncertainty construct in the context of anxiety disorders: theoretical and practical perspectives. In: *Expert review of neurotherapeutics* 12 (8), S. 937–947. DOI: 10.1586/ern.12.82.
- Carpenter, J. K.; Andrews, L. A.; Witcraft, S. M.; Powers, M. B.; Smits, J. A. J.; Hofmann, S. G. (2018): Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. In: *Depression and anxiety* 35 (6), S. 502–514. DOI: 10.1002/da.22728.
- Carrillo-Diaz, M.; Crego, A.; Armfield, J. M.; Romero, M. (2012): Adaptation and psychometric properties of the Spanish version of the Index of Dental Anxiety and Fear (IDAF-4C+). In: *Oral health & preventive dentistry* 10 (4), S. 327–337.

- Chambless, D. L.; Caputo, G. C.; Jasin, S. E.; Gracely, E. J.; Williams, C. (1985): The Mobility Inventory for Agoraphobia. In: *Behaviour research and therapy* 23 (1), S. 35–44. DOI: 10.1016/0005-7967(85)90140-8.
- Clark, D. M.; Wells, A. (1995): A Cognitive Model of Social Phobia. In: Heimberg, R.; Liebowitz, M., Hope, D. A.; Schneier, F. R. (Hg.): *Social Phobia: Diagnosis, Assessment, and Treatment*. New York: Guilford Press, S. 69-93.
- Corah, N. L.; Gale, E. N.; Illig, S. J. (1978): Assessment of a dental anxiety scale. In: *Journal of the American Dental Association (1939)* 97 (5), S. 816–819. DOI: 10.14219/jada.archive.1978.0394.
- Craske, M. G.; Hermans, D.; Vervliet, B. (2018): State-of-the-art and future directions for extinction as a translational model for fear and anxiety. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 373 (1742). DOI: 10.1098/rstb.2017.0025.
- Cyranowski, J. M.; Shear, M. K.; Rucci, P.; Fagiolini, A.; Frank, E.; Grochocinski, V. J. et al. (2002): Adult separation anxiety: psychometric properties of a new structured clinical interview. In: *Journal of psychiatric research* 36 (2), S. 77–86. DOI: 10.1016/s0022-3956(01)00051-6.
- Deckert, J.; Weber, H.; Villmann, C.; Lonsdorf, T. B.; Richter, J.; Andreatta, M. et al. (2017): GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. In: *Molecular psychiatry* 22 (10), S. 1431–1439. DOI: 10.1038/mp.2017.2.
- Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, DIMDI (1994): ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. Band I - Systematisches Verzeichnis. Version 1.0, Stand August 1994. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Dilling, H. (Hg.) (2005): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. Weltgesundheitsorganisation. 5., Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2004/2005. Bern: Huber.
- Domschke, K.; Dannlowski, U. (2010): Imaging genetics of anxiety disorders. In: *NeuroImage* 53 (3), S. 822–831. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.042.
- Duits, P.; Cath, D. C.; Lissek, S.; Hox, J. J.; Hamm, A. O.; Engelhard, I. M. et al. (2015): Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. In: *Depression and anxiety* 32 (4), S. 239–253. DOI: 10.1002/da.22353.
- Ehlers, A.; Margraf, J. (2001): Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV). Manual. 2. überarbeitete Auflage. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Ehrlich, I.; Humeau, Y.; Grenier, F.; Ciocchi, S.; Herry, C.; Lüthi, A. (2009): Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. In: *Neuron* 62 (6), S. 757–771. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.05.026.
- Ensari, I.; Greenlee, T. A.; Motl, R. W.; Petruzzello, S. J. (2015): Meta-analysis of acute exercise effects on state anxiety: an update of randomized controlled trials over the past 25 years. In: *Depression and anxiety* 32 (8), S. 624–634. DOI: 10.1002/da.22370.
- Erhardt, A.; Akula, N.; Schumacher, J.; Czamara, D.; Karbalai, N.; Müller-Myhsok, B. et al. (2012): Replication and meta-analysis of TMEM132D gene variants in panic disorder. In: *Translational psychiatry* 2, e156. DOI: 10.1038/tp.2012.85.
- Erhardt, A.; Czibere, L.; Roeske, D.; Lucae, S.; Unschuld, P. G.; Ripke, S. et al. (2011): TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. In: *Molecular psychiatry* 16 (6), S. 647–663. DOI: 10.1038/mp.2010.41.

- Esbjörn, B. H.; Bender, P. K.; Reinholdt-Dunne, M. L.; Munck, L. A.; Ollendick, T. H. (2012): The development of anxiety disorders: considering the contributions of attachment and emotion regulation. In: *Clinical child and family psychology review* 15 (2), S. 129–143. DOI: 10.1007/s10567-011-0105-4.
- Falkai, P.; Wittchen, H.-U.; Döpfner, M.; Gaebel, W.; Maier, W.; Rief, W. et al. (2018): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®. American Psychiatric Association. 2. korrigierte Auflage, deutsche Ausgabe. Göttingen: Hogrefe.
- First, M. B.; Williams, J. B.W.; Karg, R. S.; Spitzer, R. L. (2016): Structured clinical interview for DSM-5 disorders. Scid-5-cv: clinician version. Arlington,VA: American Psychiatric Association Publishing.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B. W. (2002): Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Research Version, Non-Patient Edition (SCID-I/NP). Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute: New York.
- Forstner, A. J.; Awasthi, S.; Wolf, C.; Maron, E.; Erhardt, A.; Czamara, D. et al. (2019): Genome-wide association study of panic disorder reveals genetic overlap with neuroticism and depression. In: *Molecular psychiatry*. DOI: 10.1038/s41380-019-0590-2.
- Fullana, M. A.; Harrison, B. J.; Soriano-Mas, C.; Vervliet, B.; Cardoner, N.; Àvila-Parcet, A.; Radua, J. (2016): Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. In: *Molecular psychiatry* 21 (4), S. 500–508. DOI: 10.1038/mp.2015.88.
- Gallagher, M. W.; Bentley, K. H.; Barlow, D. H. (2014): Perceived control and vulnerability to anxiety disorders: a meta-analytic review. In: *Cogn Ther Res* 38 (6), S. 571–584. DOI: 10.1007/s10608-014-9624-x.
- Gaudlitz, K.; Plag, J.; Dimeo, F.; Ströhle, A. (2015): Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder. In: *Depression and anxiety* 32 (3), S. 221–228. DOI: 10.1002/da.22337.
- Generoso, M. B.; Trevizol, A. P.; Kasper, S.; Cho, H. J.; Cordeiro, Q.; Shiozawa, P. (2017): Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. In: *International clinical psychopharmacology* 32 (1), S. 49–55. DOI: 10.1097/YIC.000000000000147.
- Gensthaler, A.; Dieter, J.; Raisig, S.; Hartmann, B.; Ligges, M.; Kaess, M. et al. (2018): Evaluation of a novel parent-rated scale for selective mutism. In: *Assessment*, 1073191118787328. DOI: 10.1177/1073191118787328.
- Gensthaler, A.; Maichrowitz, V.; Kaess, M.; Ligges, M.; Freitag, C. M.; Schwenck, C. (2016): Selective mutism: the fraternal twin of childhood social phobia. In: *Psychopathology* 49 (2), S. 95–107. DOI: 10.1159/000444882.
- Gillen, J. B.; Gibala, M. J. (2014): Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? In: *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et métabolisme* 39 (3), S. 409–412. DOI: 10.1139/apnm-2013-0187.
- Gorka, S. M.; Young, C. B.; Klumpp, H.; Kennedy, A. E.; Francis, J.; Ajilore, O. et al. (2019): Emotion-based brain mechanisms and predictors for SSRI and CBT treatment of anxiety and depression: a randomized trial. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 44 (9), S. 1639–1648. DOI: 10.1038/s41386-019-0407-7.
- Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jacobi, F.; Allgulander, C.; Alonso, J.; Beghi, E. et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. In: *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (10), S. 718–779. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.

- Haaker, J.; Lonsdorf, T. B.; Raczka, K. A.; Mechias, M-L; Gartmann, N.; Kalisch, R. (2014): Higher anxiety and larger amygdala volumes in carriers of a TMEM132D risk variant for panic disorder. In: *Translational psychiatry* 4, e357. DOI: 10.1038/tp.2014.1.
- Hahn, A; Lanzenberger, R.; Wadsak, W.; Spindelegger, C.; Moser, U.; Mien, L. et al. (2010): Escitalopram enhances the association of serotonin-1A autoreceptors to heteroreceptors in anxiety disorders. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (43), S. 14482–14489. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2409-10.2010.
- Heimberg, R. G.; Horner, K. J.; Juster, H. R.; Safren, S. A.; Brown, E. J.; Schneier, F. R.; Liebowitz, M. R. (1999): Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. In: *Psychological medicine* 29 (1), S. 199–212. DOI: 10.1017/s0033291798007879.
- Heimberg, R. G.; Brozovich, F. A.; Rapee, R. M. (2010): A cognitive behavioral model of social anxiety disorder. In: DiBartolo P. C.; Hofmann, S. G. (Hg.): *Social anxiety. Clinical, developmental, and social perspectives*. Second edition. Amsterdam, Boston: Elsevier/Academic Press, S. 395–422.
- Herring, M. P.; Jacob, M. L.; Suveg, C.; Dishman, R. K.; O'Connor, P. J. (2012): Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 81 (1). DOI: 10.1159/000327898.
- Hettema, J. M.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. In: *The American journal of psychiatry* 158 (10), S. 1568–1578. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.10.1568.
- Hiller, W.; Zaudig, M.; Mombour, W. (2004): IDCL. Internationale Diagnosen-Checklisten für ICD-10 und DSM-IV. 2. Auflage. Bern: Huber.
- Hofmann, S. G. (2007): Cognitive factors that maintain social anxiety disorder: a comprehensive model and its treatment implications. In: *Cognitive behaviour therapy* 36 (4), S. 193–209. DOI: 10.1080/16506070701421313.
- Hua, A.; Major, N. (2016): Selective mutism. In: *Current opinion in pediatrics* 28 (1), S. 114–120. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000300.
- Jacobi, F.; Höfler, M.; Siegert, J.; Mack, S.; Gerschler, A.; Scholl, L. et al. (2014): Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). In: *International journal of methods in psychiatric research* 23 (3), S. 304–319. DOI: 10.1002/mpr.1439.
- Jacquart, J.; Roquet, R. F.; Papini, S.; Powers, M. B.; Rosenfield, D.; Smits, J. A. J.; Monfils, M. (2017): Effects of acute exercise on fear extinction in rats and exposure therapy in humans: Null findings from five experiments. In: *Journal of anxiety disorders* 50, S. 76–86. DOI: 10.1016/j.janxdis.2017.05.010.
- Jakubovski, E.; Johnson, J. A.; Nasir, M.; Müller-Vahl, K.; Bloch, M. H. (2019): Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. In: *Depression and anxiety* 36 (3), S. 198–212. DOI: 10.1002/da.22854.
- Kaczurkin, A. N.; Foa, E. B. (2015): Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. In: *Dialogues in clinical neuroscience* 17 (3), S. 337–346.
- Kandola, A.; Vancampfort, D.; Herring, M.; Rebar, A.; Hallgren, M.; Firth, J.; Stubbs, B. (2018): Moving to beat anxiety: epidemiology and therapeutic issues with physical activity for anxiety. In: *Current psychiatry reports* 20 (8), S. 63. DOI: 10.1007/s11920-018-0923-x.
- Katzman, M. A.; Bleau, P.; Blier, P.; Chokka, P.; Kjernisted, K.; van Ameringen, M. et al. (2014): Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and

obsessive-compulsive disorders. In: *BMC psychiatry* 14 Suppl 1, S1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.

Kim, J. J.; Jung, M. W. (2006): Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30 (2), S. 188–202. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.005.

Klumpp, H.; Fitzgerald, D. A.; Phan, K. L. (2013): Neural predictors and mechanisms of cognitive behavioral therapy on threat processing in social anxiety disorder. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 45, S. 83–91. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.004.

Knappe, S.; Beesdo-Baum, K.; Wittchen, H. U. (2010): Familial risk factors in social anxiety disorder: calling for a family-oriented approach for targeted prevention and early intervention. In: *European child & adolescent psychiatry* 19 (12), S. 857–871. DOI: 10.1007/s00787-010-0138-0.

Kogan, C. S.; Stein, D. J.; Maj, M.; First, M. B.; Emmelkamp, P. M. G.; Reed, G. M. (2016): The classification of anxiety and fear-related disorders in the ICD-11. In: *Depression and anxiety* 33 (12), S. 1141–1154. DOI: 10.1002/da.22530.

Konnopka, A.; König, H. (2020): Economic burden of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. In: *PharmacoEconomics* 38 (1), S. 25–37. DOI: 10.1007/s40273-019-00849-7.

Korman, N.; Armour, M.; Chapman, J.; Rosenbaum, S.; Kisely, S.; Suetani, S. et al. (2020): High Intensity Interval training (HIIT) for people with severe mental illness: A systematic review & meta-analysis of intervention studies- considering diverse approaches for mental and physical recovery. In: *Psychiatry research* 284, S. 112601. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112601.

Kotov, R.; Gamez, W.; Schmidt, F.; Watson, D. (2010): Linking „big“ personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. In: *Psychological bulletin* 136 (5), S. 768–821. DOI: 10.1037/a0020327.

Kyu, H. H.; Abate, D.; Abate, K. H.; Abay, S. M.; Abbafati, C.; Abbasi, N. et al. (2018): Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: *The Lancet* 392 (10159), S. 1859–1922. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.

Lahat, A.; Hong, M.; Fox, N. A. (2011): Behavioural inhibition: is it a risk factor for anxiety? In: *International review of psychiatry (Abingdon, England)* 23 (3), S. 248–257. DOI: 10.3109/09540261.2011.590468.

Lai, C.; Wu, Y. (2013): Changes in gray matter volume of remitted first-episode, drug-naïve, panic disorder patients after 6-week antidepressant therapy. In: *Journal of psychiatric research* 47 (1), S. 122–127. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.013.

Lang, T.; Helbig-Lang, S. (2012): Expositionsbasierte Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie. Ein Behandlungsmanual. 1. Auflage. Göttingen: Hogrefe.

Leal, J. M.; Galliano, L. M.; Del Vecchio, F. B. (2020): Effectiveness of High-Intensity Interval Training versus moderate-intensity continuous training in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. In: *Current hypertension reports* 22 (3), S. 26. DOI: 10.1007/s11906-020-1030-z.

LeBouthillier, D. M.; Asmundson, G. J. G. (2015): A single bout of aerobic exercise reduces anxiety sensitivity but not intolerance of uncertainty or distress tolerance: a randomized controlled trial. In: *Cognitive behaviour therapy* 44 (4), S. 252–263. DOI: 10.1080/16506073.2015.1028094.

- LeDoux, J. E.; Iwata, J.; Cicchetti, P.; Reis, D. J. (1988): Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 8 (7), S. 2517–2529.
- Li, M.; D'Arcy, C.; Meng, X. (2016): Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. In: *Psychological medicine* 46 (4), S. 717–730. DOI: 10.1017/S0033291715002743.
- Lijster, J. M. de; Dierckx, B.; Utens, E. M. W. J.; Verhulst, F. C.; Zieldorff, C.; Dieleman, G. C.; Legerstee, J. S. (2017): The age of onset of anxiety disorders. In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 62 (4), S. 237–246. DOI: 10.1177/0706743716640757.
- Lindenberger, B. L.; Plag, J.; Schumacher, S.; Gaudlitz, K.; Bischoff, S.; Bobbert, T. et al. (2017): Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial. In: *Depression and anxiety* 34 (11), S. 1040–1048. DOI: 10.1002/da.22659.
- Lissek, S.; Powers, A. S.; McClure, E. B.; Phelps, E. A.; Woldehawariat, G.; Grillon, C.; Pine, D. S. (2005): Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. In: *Behaviour research and therapy* 43 (11), S. 1391–1424. DOI: 10.1016/j.brat.2004.10.007.
- Lueken, U.; Straube, B.; Konrad, C.; Wittchen, H. U.; Ströhle, A.; Wittmann, A. et al. (2013): Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. In: *The American journal of psychiatry* 170 (11), S. 1345–1355. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12111484.
- Lueken, U.; Straube, B.; Wittchen, H. U.; Konrad, C.; Ströhle, A.; Wittmann, André et al. (2015): Therapygenetics: anterior cingulate cortex-amygdala coupling is associated with 5-HTTLPR and treatment response in panic disorder with agoraphobia. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 122 (1), S. 135–144. DOI: 10.1007/s00702-014-1311-2.
- Lynch, W. J.; Piehl, K. B.; Acosta, G.; Peterson, A. B.; Hemby, S. E. (2010): Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex. In: *Biological psychiatry* 68 (8), S. 774–777. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.022.
- Ma, Y. (2015): Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. In: *Molecular psychiatry* 20 (3), S. 311–319. DOI: 10.1038/mp.2014.24.
- Manicavasagar, V.; Silove, D.; Wagner, R.; Drobny, J. (2003): A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. In: *Comprehensive psychiatry* 44 (2), S. 146–153. DOI: 10.1053/comp.2003.50024.
- Manicavasagar, V.; Silove, D.; Marnane, C.; Wagner, R. (2009): Adult attachment styles in panic disorder with and without comorbid adult separation anxiety disorder. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 43 (2), S. 167–172. DOI: 10.1080/00048670802607139.
- Martinsen, E. W.; Hoffart, A.; Solberg, Ø. Y. (1989): Aerobic and non-aerobic forms of exercise in the treatment of anxiety disorders. In: *Stress Med.* 5 (2), S. 115–120. DOI: 10.1002/smi.2460050209.
- Martland, R.; Mondelli, V.; Gaughran, F.; Stubbs, B. (2020a): Can high intensity interval training improve health outcomes among people with mental illness? A systematic review and preliminary meta-analysis of intervention studies across a range of mental illnesses. In: *Journal of affective disorders* 263, S. 629–660. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.039.
- Martland, R.; Mondelli, V.; Gaughran, F.; Stubbs, B. (2020b): Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. In: *Journal of sports sciences* 38 (4), S. 430–469. DOI: 10.1080/02640414.2019.1706829.

- Mataix-Cols, D.; La Fernández de Cruz, L.; Monzani, B.; Rosenfield, D.; Andersson, E.; Pérez-Vigil, A. et al. (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. In: *JAMA psychiatry* 74 (5), S. 501–510. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3955.
- Matta Mello Portugal, E.; Cevada, T.; Sobral Monteiro-Junior, R.; Teixeira Guimarães, T.; da Cruz Rubini, E.; Lattari, Eduardo et al. (2013): Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. In: *Neuropsychobiology* 68 (1), S. 1–14. DOI: 10.1159/000350946.
- Mattick, R. P.; Clarke, J. C. (1998): Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. In: *Behaviour research and therapy* 36 (4), S. 455–470. DOI: 10.1016/s0005-7967(97)10031-6.
- McEvoy, Peter M. (2019): Metacognitive therapy for anxiety disorders: a review of recent advances and future research directions. In: *Current psychiatry reports* 21 (5), S. 29. DOI: 10.1007/s11920-019-1014-3.
- McMorris, T.; Hale, B. J. (2012): Differential effects of differing intensities of acute exercise on speed and accuracy of cognition: a meta-analytical investigation. In: *Brain and cognition* 80 (3). DOI: 10.1016/j.bandc.2012.09.001.
- Mechias, M.; Etkin, A.; Kalisch, R. (2010): A meta-analysis of instructed fear studies: implications for conscious appraisal of threat. In: *NeuroImage* 49 (2), S. 1760–1768. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.040.
- Meier, S. M.; Deckert, J. (2019): Genetics of anxiety disorders. In: *Current psychiatry reports* 21 (3), S. 16. DOI: 10.1007/s11920-019-1002-7.
- Merom, D.; Phongsavan, P.; Wagner, R.; Chey, T.; Marnane, C.; Steel, Z. et al. (2008): Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive behavioral therapy for anxiety disorders - a pilot group randomized trial. In: *Journal of anxiety disorders* 22 (6), S. 959–968. DOI: 10.1016/j.janxdis.2007.09.010.
- Meyer, T. J.; Miller, M. L.; Metzger, R. L.; Borkovec, T. D. (1990): Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. In: *Behaviour research and therapy* 28 (6), S. 487–495. DOI: 10.1016/0005-7967(90)90135-6.
- Milad, M. R.; Rosenbaum, B. L.; Simon, N. M. (2014): Neuroscience of fear extinction: implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. In: *Behaviour research and therapy* 62, S. 17–23. DOI: 10.1016/j.brat.2014.08.006.
- Mineka, S.; Oehlberg, K. (2008): The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. In: *Acta psychologica* 127 (3), S. 567–580. DOI: 10.1016/j.actpsy.2007.11.007.
- Mochcovitch, M. D.; Deslandes, A. C.; Freire, R. C.; Garcia, R. F.; Nardi, A. E. (2016): The effects of regular physical activity on anxiety symptoms in healthy older adults: a systematic review. In: *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 38 (3), S. 255–261. DOI: 10.1590/1516-4446-2015-1893.
- Moreno-Peral, P.; Conejo-Cerón, S.; Motrico, E.; Rodríguez-Morejón, A.; Fernández, A.; García-Campayo, J. et al. (2014): Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: a systematic review of cohort studies. In: *Journal of affective disorders* 168, S. 337–348. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.021.

- Moscovitch, D. A. (2009): What is the core fear in social phobia? A new model to facilitate individualized case conceptualization and treatment. In: *Cognitive and Behavioral Practice* 16), S. 123–134.
- Mowrer, O. H. (1960): Learning theory and behavior. 1st edition. Hoboken: John Wiley & Sons Inc.
- Muris, P.; Hendriks, E.; Bot, S. (2016): Children of few words: relations among selective mutism, behavioral inhibition, and (social) anxiety symptoms in 3- to 6-year-olds. In: *Child psychiatry and human development* 47 (1), S. 94–101. DOI: 10.1007/s10578-015-0547-x.
- Muris, P.; Ollendick, T. H. (2015): Children who are anxious in silence: a review on selective mutism, the new anxiety disorder in DSM-5. In: *Clinical child and family psychology review* 18 (2), S. 151–169. DOI: 10.1007/s10567-015-0181-y.
- Mustroph, M. L.; Stobaugh, D. J.; Miller, D. S.; DeYoung, E. K.; Rhodes, J. S. (2011): Wheel running can accelerate or delay extinction of conditioned place preference for cocaine in male C57BL/6J mice, depending on timing of wheel access. In: *The European journal of neuroscience* 34 (7), S. 1161–1169. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07828.x.
- Naja, W. J.; Aoun, M. P. (2017): Oxytocin and anxiety disorders: translational and therapeutic aspects. In: *Current psychiatry reports* 19 (10), S. 67. DOI: 10.1007/s11920-017-0819-1.
- Naragon-Gainey, K. (2010): Meta-analysis of the relations of anxiety sensitivity to the depressive and anxiety disorders. In: *Psychological bulletin* 136 (1), S. 128–150. DOI: 10.1037/a0018055.
- Nardi, A. T. de; Tolves, T.; Lenzi, T. L.; Signori, L. U.; Silva, A. M. V. da (2018): High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis. In: *Diabetes research and clinical practice* 137, S. 149–159. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.017.
- Newman, M. G.; Holmes, M.; Zuellig, A. R.; Kachin, K. E.; Behar, E. (2006): The reliability and validity of the panic disorder self-report: a new diagnostic screening measure of panic disorder. In: *Psychological assessment* 18 (1), S. 49–61. DOI: 10.1037/1040-3590.18.1.49.
- Olatunji, B. O.; Cisler, J. M.; Tolin, D. F. (2007): Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. In: *Clinical psychology review* 27 (5), S. 572–581. DOI: 10.1016/j.cpr.2007.01.015.
- Olsson, A.; Nearing, K. I.; Phelps, E. A. (2007): Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 2 (1), S. 3–11. DOI: 10.1093/scan/nsm005.
- Olsson, A.; Phelps, E. A. (2004): Learned fear of „unseen“ faces after Pavlovian, observational, and instructed fear. In: *Psychological science* 15 (12), S. 822–828. DOI: 10.1111/j.0956-7976.2004.00762.x.
- Olsson, A.; Phelps, E. A. (2007): Social learning of fear. In: *Nature neuroscience* 10 (9), S. 1095–1102. DOI: 10.1038/nn1968.
- Østergaard, K. R. (2018): Treatment of selective mutism based on cognitive behavioural therapy, psychopharmacology and combination therapy - a systematic review. In: *Nordic journal of psychiatry* 72 (4), S. 240–250. DOI: 10.1080/08039488.2018.1439530.
- Pawlow, I. P. (1927): Conditional reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Oxford, England: Oxford University Press.
- Pini, S.; Abelli, M.; Troisi, A.; Siracusano, A.; Cassano, G. B.; Shear, K. M.; Baldwin, D. (2014): The relationships among separation anxiety disorder, adult attachment style and agoraphobia in patients with panic disorder. In: *Journal of anxiety disorders* 28 (8), S. 741–746. DOI: 10.1016/j.janxdis.2014.06.010.

- Plag, J.; Ergec, D. L.; Fydrich, T.; Ströhle, A. (2019): High-Intensity Interval Training in panic disorder patients: a pilot study. In: *The Journal of nervous and mental disease* 207 (3), S. 184–187. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000944.
- Plag, J.; Schmidt-Hellinger, P.; Klippstein, T.; Mumm, J. L. M.; Wolfarth, B.; Petzold, M. B.; Ströhle, A. (2020): Working out the worries: A randomized controlled trial of high intensity interval training in generalized anxiety disorder. In: *Journal of anxiety disorders* 76, S. 102311. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102311.
- Plag, J.; Ströhle, A. (2012): Pharmakotherapie der Angststörungen. In: Gründer, G; Benkert, O. (Hg): Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie. 2. Auflage: Springer. S.1005-1019.
- Plag J.; Ströhle A. (2020): Angststörungen. In: Roth, G.; Heinz, A.; Walter, H. (Hg): Psychoneurowissenschaften. 1. Auflage: Springer, 2020, S. 327-350.
- Powers, M. B.; Medina, J. L.; Burns, S.; Kauffman, B. Y.; Monfils, M.; Asmundson, G. J.G. et al. (2015): Exercise augmentation of exposure therapy for PTSD: rationale and pilot efficacy data. In: *Cognitive behaviour therapy* 44 (4), S. 314–327. DOI: 10.1080/16506073.2015.1012740.
- Quagliato, L. A.; Cosci, F.; Shader, R. I.; Silberman, E. K.; Starcevic, Vladan; B., Richard et al. (2019): Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 33 (11), S. 1340–1351. DOI: 10.1177/0269881119859372.
- Rapee, R. M.; Heimberg, R. G. (1997): A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. In: *Behaviour research and therapy* 35 (8), S. 741–756. DOI: 10.1016/s0005-7967(97)00022-3.
- Reljic, D.; Lampe, D.; Wolf, F.; Zopf, Y.; Herrmann, H. J.; Fischer, J. (2019): Prevalence and predictors of dropout from high-intensity interval training in sedentary individuals: A meta-analysis. In: *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 29 (9), S. 1288–1304. DOI: 10.1111/sms.13452.
- Roquet, R. F.; Monfils, M. H. (2018): Does exercise augment operant and Pavlovian extinction: a meta-analysis. In: *Journal of psychiatric research* 96, S. 73–93. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.018.
- Roth, D. L. (1989): Acute emotional and psychophysiological effects of aerobic exercise. In: *Psychophysiology* 26 (5), S. 593–602. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1989.tb00716.x.
- Ruhmland, M.; Margraf, J. (2001a): Effektivität psychologischer Therapien von generalisierter Angststörung und sozialer Phobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. In: *Verhaltenstherapie* 11 (1), S. 27–40. DOI: 10.1159/000050322.
- Ruhmland, M.; Margraf, J. (2001b): Effektivität psychologischer Therapien von Panik und Agoraphobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. In: *Verhaltenstherapie* 11 (1), S. 41–53. DOI: 10.1159/000050323.
- Sami, M. B.; Nilforooshan, R. (2015): The natural course of anxiety disorders in the elderly: a systematic review of longitudinal trials. In: *International psychogeriatrics* 27 (7), S. 1061–1069. DOI: 10.1017/S1041610214001847.

- Schiele, M. A.; Bandelow, B.; Baldwin, D. S.; Pini, S.; Domschke, K. (2020): A neurobiological framework of separation anxiety and related phenotypes. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.009.
- Schneider, S.; Blatter-Meunier, J.; Herren, C.; In-Albon, T.; Adornetto, C.; Meyer, A.; Lavallee, K. L. (2013): The efficacy of a family-based cognitive-behavioral treatment for separation anxiety disorder in children aged 8-13: a randomized comparison with a general anxiety program. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 81 (5), S. 932–940. DOI: 10.1037/a0032678.
- Schneider, S.; Margraf, J. (2011): DIPS. Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen. 4., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Sehlmeyer, C.; Schöning, S.; Zwitserlood, P.; Pfeleiderer, B.; Kircher, T.; Arolt, V.; Konrad, C. (2009): Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. In: *PloS one* 4 (6), e5865. DOI: 10.1371/journal.pone.0005865.
- Shear, K.; Jin, R.; Ruscio, A. M.; Walters, E. E.; Kessler, R. C. (2006): Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. In: *The American journal of psychiatry* 163 (6), S. 1074–1083. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.6.1074.
- Sheehan, D. V.; Lecrubier, Y.; Sheehan, K. H.; Amorim, P.; Janavs, J.; Weiller, E. et al. (1998): 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. In: *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Siette, J.; Reichelt, A. C.; Westbrook, R. F. (2014): A bout of voluntary running enhances context conditioned fear, its extinction, and its reconsolidation. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 21 (2). DOI: 10.1101/lm.032557.113.
- Silove, D.; Alonso, J.; Bromet, E.; Gruber, M.; Sampson, N.; Scott, K. et al. (2015): Pediatric-onset and adult-onset separation anxiety disorder across countries in the World Mental Health Survey. In: *The American journal of psychiatry* 172 (7), S. 647–656. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14091185.
- Skinner, B. F. (1937): Two types of conditioned reflex: a reply to Konorski and Miller. In: *The Journal of General Psychology* 16 (1), S. 272–279. DOI: 10.1080/00221309.1937.9917951.
- Smith, M. A.; Pennock, M. M.; Walker, K. L.; Lang, K. C. (2012): Access to a running wheel decreases cocaine-primed and cue-induced reinstatement in male and female rats. In: *Drug and alcohol dependence* 121 (1-2). DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.08.006.
- Smits, J. A. J.; Berry, A. C.; Rosenfield, D.; Powers, M. B.; Behar, E.; Otto, M. W. (2008): Reducing anxiety sensitivity with exercise. In: *Depression and anxiety* 25 (8), S. 689–699. DOI: 10.1002/da.20411.
- Smits, J. A. J.; Meuret, A. E.; Zvolensky, M. J.; Rosenfield, D.; Seidel, Anke (2009): The effects of acute exercise on CO(2) challenge reactivity. In: *Journal of psychiatric research* 43 (4), S. 446–454. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.009.
- Spence, S. H.; Rapee, R. M. (2016): The etiology of social anxiety disorder: an evidence-based model. In: *Behaviour research and therapy* 86, S. 50–67. DOI: 10.1016/j.brat.2016.06.007.
- Spindelegger, C.; Lanzenberger, R.; Wadsak, W.; Mien, L. K.; Stein, P.; Mitterhauser, M. et al. (2009): Influence of escitalopram treatment on 5-HT 1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. In: *Molecular psychiatry* 14 (11), S. 1040–1050. DOI: 10.1038/mp.2008.35.

- Spitzer, R. L.; Kroenke, K.; Williams, J. B. W.; Löwe, B. (2006): A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. In: *Archives of internal medicine* 166 (10), S. 1092–1097. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092.
- Stangier, U.; Heidenreich, T.; Peitz, M. (2009): Soziale Phobien. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual; 2., korrigierte und erweiterte Auflage. Weinheim: Beltz.
- Steel, Z.; Marnane, C.; Iranpour, C.; Chey, T.; Jackson, J. W.; Patel, V.; Silove, D. (2014): The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. In: *International journal of epidemiology* 43 (2), S. 476–493. DOI: 10.1093/ije/dyu038.
- Stein, M. B.; Chen, C.; Jain, S.; Jensen, K. P.; He, F.; Heeringa, S. G. et al. (2017): Genetic risk variants for social anxiety. In: *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 174 (4), S. 470–482. DOI: 10.1002/ajmg.b.32541.
- Ströhle, A. (2009): Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 116 (6), S. 777–784. DOI: 10.1007/s00702-008-0092-x.
- Ströhle, A.; Graetz, B.; Scheel, M.; Wittmann, A.; Feller, C.; Heinz, A.; Dimeo, F. (2009): The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. In: *Journal of psychiatric research* 43 (12), S. 1013–1017. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.02.004.
- Stubbs, B.; Vancampfort, D.; Rosenbaum, S.; Firth, J.; Cosco, T.; Veronese, N. et al. (2017): An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: a meta-analysis. In: *Psychiatry research* 249, S. 102–108. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.020.
- Szymanski, J.; O'Donohue, W. (1995): Fear of Spiders Questionnaire. In: *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 26 (1), S. 31–34. DOI: 10.1016/0005-7916(94)00072-t.
- Tanner, M. K.; Hake, H. S.; Bouchet, C. A.; Greenwood, B. N. (2018): Running from fear: Exercise modulation of fear extinction. In: *Neurobiology of learning and memory* 151, S. 28–34. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.03.021.
- Taylor, S.; Abramowitz, J. S.; McKay, D. (2012): Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. In: *Journal of anxiety disorders* 26 (5), S. 583–589. DOI: 10.1016/j.janxdis.2012.02.010.
- Tuescher, O.; Protopopescu, X.; Pan, H.; Cloitre, M.; Butler, T.; Goldstein, M. et al. (2011): Differential activity of subgenual cingulate and brainstem in panic disorder and PTSD. In: *Journal of anxiety disorders* 25 (2). DOI: 10.1016/j.janxdis.2010.09.010.
- van Houtem, C. M. H. H.; Laine, M. L.; Boomsma, D. I.; Ligthart, L.; van Wijk, A. J.; Jongh, A. de (2013): A review and meta-analysis of the heritability of specific phobia subtypes and corresponding fears. In: *Journal of anxiety disorders* 27 (4), S. 379–388. DOI: 10.1016/j.janxdis.2013.04.007.
- Veening, J. G.; Swanson, L. W.; Sawchenko, P. E. (1984): The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: a combined retrograde transport-immunohistochemical study. In: *Brain research* 303 (2), S. 337–357. DOI: 10.1016/0006-8993(84)91220-4.
- Wedekind, D.; Broocks, A.; Weiss, N.; Engel, K.; Neubert, K.; Bandelow, B. (2010): A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. In: *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 11 (7). DOI: 10.3109/15622975.2010.489620.

- Wegner, M.; Helmich, I.; Machado, S.; Nardi, A. E.; Arias-Carrion, O.; Budde, H. (2014): Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. In: *CNS & neurological disorders drug targets* 13 (6), S. 1002–1014. DOI: 10.2174/1871527313666140612102841.
- Weisman, J. S.; Rodebaugh, T. L. (2020): Testing the efficacy of a brief exercise intervention for enhancing exposure therapy outcomes. In: *Journal of anxiety disorders* 74, S. 102266. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102266.
- Wewege, M.; van den Berg, R.; Ward, R. E.; Keech, A. (2017): The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. In: *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 18 (6), S. 635–646. DOI: 10.1111/obr.12532.
- Whalen, Paul J.; Johnstone, Tom; Somerville, Leah H.; Nitschke, Jack B.; Polis, Sara; Alexander, Andrew L. et al. (2008): A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. In: *Biological psychiatry* 63 (9), S. 858–863. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.08.019.
- Wittchen, H. U.; Jacobi, F.; Rehm, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jönsson, B. et al. (2011): The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. In: *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (9), S. 655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
- Wittchen, H. U.; Hoyer, J. (2011): *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2., überarb. und erw. Aufl. Heidelberg: Springer-Medizin.
- Wittchen, H. U.; Jacobi, F. (2007): *Angststörungen*. Nachdruck. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 21).
- Wolitzky-Taylor, K. B.; Horowitz, J. D.; Powers, M. B.; Telch, M. J. (2008): Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. In: *Clinical psychology review* 28 (6), S. 1021–1037. DOI: 10.1016/j.cpr.2008.02.007.
- World Health Organization (2019): *International Classification of Diseases, 11th Revision*. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. Anxiety or fear-related disorders. Abrufbar unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1336943699>. Zuletzt abgerufen am 24.10.2020.
- Yonkers, K. A.; Bruce, S. E.; Dyck, I. R.; Keller, M. B. (2003): Chronicity, relapse, and illness—course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. In: *Depression and anxiety* 17 (3), S. 173–179. DOI: 10.1002/da.10106.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich den unterschiedlichen Menschen danken, die (un)mittelbar zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Sowohl durch die Möglichkeit zur wissenschaftlichen und ärztlichen Mitarbeit an seiner Klinik als auch durch die maßgeblich durch ihn induzierte forschungsfreundliche Arbeitsatmosphäre wurden Rahmenbedingungen geschaffen, die entscheidend zur erfolgreichen Durchführung der dieser Habilitation zugrundeliegenden Forschungsaktivitäten beigetragen haben.

Weiterhin bedanke ich mich bei den (ehemaligen) Mitgliedern der Arbeitsgruppe und Spezialambulanz für Angsterkrankungen sowie der Arbeitsgruppe für Sportpsychiatrie, die durch eine äußerst professionelle und zielorientierte sowie gleichzeitig außergewöhnlich wertschätzende, harmonische und vertrauensvolle Arbeitsatmosphäre meine bisherige wissenschaftliche und klinische Tätigkeit bereichert haben. In diesem Zusammenhang möchte ich mit M.Sc.-Psych. Antonia Bendau, Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Sophie Bischoff, Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Katharina Gaudlitz, Dipl.-Psych. Julia Große, Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Carolin Liebscher, Dr. rer. medic. M.Sc. Jennifer L. Mumm, Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Moritz B. Petzold, Dipl.-Psych. Lena Pyrkosch, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Sarah Schumacher, Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Anja Siewert-Siegmund, Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. André Wittmann und M.Sc.-Psych. Sarah Wyka insbesondere diejenigen Kolleg*innen herausheben, die mich auf meinem bisherigen Weg besonders intensiv begleitet haben und zu denen sich vielfach eine freundschaftliche Beziehung entwickelt hat.

Darüber hinaus sage ich „herzlichen Dank“ an zahlreiche Kolleg*innen aus den unterschiedlichen Berufsgruppen unserer Klinik, die mit einer Mischung aus „Berliner Charme“, Individualität, Humor sowie Begeisterung für ihre Tätigkeit eine Arbeitsumgebung geschaffen haben, die für mich sowohl fachlich wie menschlich äußerst bereichernd ist.

Meine besondere und tiefe Dankbarkeit gilt jedoch Prof. Dr. med. Andreas Ströhle, leitender Oberarzt sowie Leiter der Arbeitsgruppen und der Spezialambulanz/-sprechstunde für Angststörungen und Sportpsychiatrie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Als mein klinischer und wissenschaftlicher Mentor hat mich Andreas Ströhle von Anfang an gefördert und im besten Sinne des Wortes „gefordert“. Seine stets hohen Ansprüche an klinische und wissenschaftliche Standards haben meine fachliche „Sozialisierung“ wesentlich geprägt und meinen Wunsch nach evidenzbasierter Medizin wachgerufen und -gehalten. Durch die frühe „freie Hand“ in der Setzung eigener klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkte, das Belassen großer Freiräume in Bezug auf die Planung und Gestaltung von Projekten sowie nicht zuletzt durch die Übertragung seiner Stellvertretung war stets ein großes Vertrauen spürbar, auf dem sich eine aus meiner Sicht bestmögliche Arbeitsbeziehung gründet. Eine persönliche Wertschätzung wurde wiederholt auch durch Gespräche deutlich, die inhaltlich über das Berufliche hinausgingen und entsprechend bedeutsam für mich waren. Hierfür, lieber Andreas, danke ich Dir ausdrücklich!

Äußerst dankbar bin schließlich meiner Familie für die großartige Unterstützung, die sie mir in den letzten Jahren in vielfältiger Weise hat zukommen lassen. Neben meinen Eltern, der Familie meines Bruders, meinem Schwiegervater und seiner Partnerin gilt dies vor allem für meine Frau und meinen Sohn. Ich danke Dir von Herzen, Clarissa, dass Du mich über weite Teile meiner bisherigen beruflichen Laufbahn liebevoll begleitet hast, meine wichtigste Ratgeberin und entscheidende Stütze insbesondere bei schwierigen Entscheidungen und in stressigen Zeiten bist und ein Höchstmaß an Verständnis dafür aufbringst, dass es arbeitsbedingt auch mal „später“ oder „früher“ werden kann. Dir, lieber Noah, danke ich für unzählige wunderbare Momente und einfach nur dafür, dass Du da bist.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

13.12.2020

Datum

.....

Unterschrift