

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

DISSERTATION

Veränderungen der zentralen Informationsverarbeitung und der
Einfluss körperlicher Aktivität auf den Effekt einer kognitiven
Verhaltenstherapie bei Panikstörung mit und ohne Agoraphobie –
Untersuchung der ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Karl

aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Abstrakt	6
2. Abstract	8
3. Einleitung.....	10
3.1. Die Panikstörung	10
3.1.1. Epidemiologie und Verlauf	10
3.1.2. Symptomatik und Typisierung.....	10
3.1.3. Ätiologie und Störungsmodelle	12
3.1.4. Therapie.....	15
3.2. Körperliche Aktivität und Gesundheit	18
3.2.1. Aerobes Ausdauertraining.....	19
3.2.2. Körperliche Aktivität bei Panikstörung.....	20
3.3. Die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300	21
3.3.1. Grundlagen EEG und EKP	21
3.3.2. P 50.....	23
3.3.3. P 300.....	25
3.4. Zielsetzung der Arbeit	27
3.4.1. Hypothesen.....	28
4. Methodik.....	29
4.1. Patienten und Probanden.....	29
4.1.1. Patientenkollektiv	29
4.1.2. Probandenkollektiv.....	31
4.2. Therapie der Patienten.....	33
4.2.1. Gruppentherapie	33
4.2.2. Ausdauertraining	34

4.2.3. Kontrolltraining	34
4.3. EEG-Untersuchung	35
4.3.1. Untersuchungstechnik.....	36
4.3.2. Paradigmen.....	38
4.3.2. Datenverarbeitung.....	39
4.3.3. Statistik	40
5. Ergebnisse.....	41
5.1. Patienten und Probanden.....	41
5.1.1. Stichprobenbeschreibung	41
5.2. Die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300	42
5.2.1. Das ereigniskorrelierte Potenzial P 50	43
5.2.2. Das ereigniskorrelierte Potenzial P 300	52
6. Diskussion	59
6.1. Hypothese 1	59
6.2. Hypothese 2	60
6.3. Hypothese 3	61
6.4. Hypothese 4	63
6.5. Hypothese 5	64
6.6. Studienlimitationen	66
6.6.1. Studiengröße.....	66
6.6.2. Reliabilität der Daten.....	66
6.6.3. Körperliche Aktivität und EEG	67
6.6.4. Therapieeffekt	68
6.7. Implikationen und Ausblick	69
7. Literaturverzeichnis	71
8. Abbildungsverzeichnis	84

9. Tabellenverzeichnis	86
Erklärung an Eides statt	87
Lebenslauf	88
Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

ACSM	American College of Sports Medicine
B	Baseline-Untersuchung
Cz	Centro-zentrale Oberflächenelektrode
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
FCz	Frontocentro-zentrale Oberflächenelektrode
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Gnd	Erdungselektrode
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
PMR	Progressive Muskelrelaxation
P 1	Verlaufsuntersuchung 1 (nach Abschluss der Psychotherapie)
P 2	Verlaufsuntersuchung 2 (nach Abschluss des Aktivitätstrainings)
P 3	Follow-up-Untersuchung (5 Monate nach Abschluss des Aktivitätstrainings)
PMR	Progressive Muskelrelaxation
Pz	Parieto-zentrale Oberflächenelektrode
Ref	Referenzelektrode
S 1	Stimulus 1
S 2	Stimulus 2
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren
TZA	Trizyklische Antidepressiva

1. Abstrakt

Einleitung: Bereits in einer Vielzahl vorausgegangener Studien konnte bei Patienten mit Panikstörung Defizite in der zentralnervösen Informationsverarbeitung beobachtet werden [1,2]. Bei einer Störung der zentralen inhibitorischen Komponente ist die Fähigkeit, redundante und irrelevante Stimuli herauszufiltern, das sogenannte „sensory gating“, herabgesetzt. Außerdem gilt die Reizbewertung als gestört, sodass bereits alltägliche Umweltreize eine erhöhte physiologische Antwort hervorrufen können.

Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von möglichen Veränderungen der ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 als Korrelate der zentralen Informationsverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Ferner ist die Untersuchung eines potenziellen Effektes einer kognitiven Verhaltenstherapie auf diese Parameter, sowie der Einfluss körperlicher Aktivität auf den zeitlichen Eintritt, auf die Stabilität sowie auf eine mögliche Optimierung der Wirksamkeit des Psychotherapieeffektes Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Methodik: In die randomisierte kontrollierte Interventionsstudie wurden 51 Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie eingeschlossen. Die Patientengruppen erhielten eine validierte und etablierte kognitive Verhaltenstherapie. Während die Interventionsgruppe (n = 19) ein zusätzliches Ausdauertraining bei standardisierter Belastung absolvierte, erhielt die Kontrollgruppe (n = 20) ein Trainingsprogramm bestehend aus Dehnungs- und einfachen Bewegungsübungen sowie Yoga-Figuren. Zu Therapiebeginn, im Verlauf und zu einem Katamnesezeitpunkt wurden EEG-Ableitungen mit Potenzialmessungen bei den Patienten durchgeführt. Mittels eines standardisierten akustischen Doppelklick- und Oddball-Paradigmas konnten die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 gemessen und ausgewertet werden. Zusätzlich wurde eine Verlaufsuntersuchung bei einer mit den Patienten in Alter, Geschlecht und Händigkeit übereinstimmenden gesunden Vergleichsgruppe (n = 42) durchgeführt.

Ergebnisse: Zum Baseline-Zeitpunkt konnte in der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine signifikant höhere S 2-Amplitude ($p = 0,03$) beschrieben werden. Es konnten weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Probandengruppe hinsichtlich des Suppressions-Index des Potentials P 50 und der

P 300-Amplitude und -Latenz gefunden werden. Im Verlauf der Therapie konnte in den Patientengruppen eine signifikante Abnahme der S 2-Amplitude und eine signifikante Zunahme der P 300-Latenz beschrieben werden. Es konnte jedoch anhand der elektrophysiologischen Parameter keine Überlegenheit des zusätzlichen Ausdauertrainings gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Die erhobenen elektrophysiologischen Daten bestätigen die Annahme, dass bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu Gesunden Defizite in der sensorischen Informationsverarbeitung bestehen. Die Studienergebnisse zeigen außerdem, dass durch eine kognitive Verhaltenstherapie eine Besserung der zentralen Informationsverarbeitung bei den Patienten erreicht werden kann. Außerdem geben die Ergebnisse Hinweis auf eine mögliche Verwendung ereigniskorrelierter Potenziale als Verlaufparameter für die Therapie der Panikstörung. Die elektrophysiologischen Parameter scheinen jedoch zur Untersuchung des Einflusses körperlicher Aktivität ungeeignet zu sein.

2. Abstract

Variations in central information processing and the Impact of Physical Activity on the Effectiveness of a Cognitive-Behavioral Therapy in Patients with Panic Disorder with or without Agoraphobia – Analysis of the Event-Related Potentials P50 and P300

Introduction: Up to date a number of studies has observed deficits in the central nervous information processing in patients with panic disorder [1,2]. A failure in the central inhibitory component disturbs the ability to filter redundant and irrelevant stimuli, the so-called "sensory gating". In addition, the signal discrimination is considered to be disturbed, so that ordinary environmental stimuli can cause an increased physiological response.

The aim of this work is to identify possible variations in the event-related potentials P50 and P300 as correlates of central information processing in patients with panic disorder (PD) with or without agoraphobia in comparison to a healthy control group. Furthermore, the observation of the potential effect of cognitive-behavioral therapy on these parameters and the influence of physical activity on time entry, stability and a possible optimization of the effectiveness of psychotherapy is part of this dissertation.

Methods: The randomized controlled trial included 51 patients with PD. Patients underwent a validated and established cognitive-behavioral therapy. While the intervention group (n = 19) completed additional endurance training with standardized load, the control group (n = 20) received a control training consisting of stretching exercises and exercises with very little strain as well as of yoga figures. At the beginning, during, at the end of therapy and at a follow-up measure point EEG recordings with potential measurements were performed. Using a standardized paired-click- and auditory Oddball-paradigm, the event-related potentials P50 and P300 were measured and evaluated. Additionally, a group of healthy controls (n = 42) who were matched concerning age, gender and handedness was examined.

Results: Compared to the healthy comparison group, at baseline, patients showed a significantly higher S2 amplitude ($p = 0.03$). Furthermore, there was no significant difference regarding the suppression index of P50 and P300 amplitude and latency. In

course of therapy, a significant decrease in S2 amplitudes and increase in P300 latencies could be described in patients. However, compared to the control group no superiority of endurance training could be described regarding the event-related potentials.

Conclusions: The collected electrophysiological data confirm the assumption that in PD patients, compared to healthy subjects, deficits in sensory gating do exist. The study results also show that cognitive-behavioral therapy improves central information processing in PD subjects. Data also indicate a possible use of event-related potentials as outcome measures for the treatment of panic disorder. The electrophysiological parameters seem to be unsuitable for studying the influence of physical activity.

3. Einleitung

3.1. Die Panikstörung

3.1.1. Epidemiologie und Verlauf

Bisherige epidemiologische Studien aus verschiedenen Ländern zeigen für die Panikstörung eine Lebenszeitprävalenz von 3 bis 5 % und eine mittlere 12-Monatsprävalenz von 2 % [3,4]. Frauen erkranken dabei etwa doppelt so häufig wie Männer. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt gemäß der deutschen Gesundheitsberichterstattung des Bundes von 2004 bei Frauen 26 Jahre und bei Männern 31 Jahre [5].

Spontane Remissionen sind mit 14,3 % sehr selten, sodass für die Panikstörung ein häufig chronischer bzw. chronisch rezidivierender Verlauf mit beschwerdefreien Intervallen angenommen werden muss [6]. Die lebenszeitbezogene Komorbiditätsrate ist beachtlich hoch und beträgt 70 % [7,8]. Zu diesen sekundär entwickelten psychischen Störungen gehören vor allem mit 52 % die Depression, mit 37 % die somatoformen Störungen und mit 16 % das Alkoholabhängigkeitssyndrom [5].

Die Panikstörung zählt zu den kostenintensivsten psychischen Störungen, da aufgrund ihrer Chronifizierung und hohen Komorbiditätsrate starke psychosoziale, berufliche und gesundheitliche Einschränkungen entstehen können, sowie die akute Panikattacke zur wiederholten Inanspruchnahme umfassender medizinischer Leistungen führt [9,10]. Zusätzlich konnte eine erhebliche Reduktion der Lebensqualität aufgrund der umfassenden Beeinträchtigung verschiedener Lebensbereiche der Betroffenen herausgestellt werden [11].

3.1.2. Symptomatik und Typisierung

In dieser Arbeit wird die Panikstörung nach DSM-IV [12] definiert. Nachfolgend wird auf die Symptomatik und Typisierung eingegangen.

Die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie ist gekennzeichnet durch das wiederholte plötzliche Auftreten von Panikattacken ohne einen erkennbaren Auslöser.

Eine Panikattacke ist ein zeitlich begrenzter Zustand starker Furcht, der meist binnen zehn Minuten seinen Höhepunkt erreicht und mit intensiven physiologischen Reaktionen und kognitiven Symptomen einhergeht. Definitionsgemäß müssen mindestens vier der nachfolgend genannten Symptome innerhalb der Attacke gleichzeitig auftreten [12]:

- Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag
- Schwitzen
- Zittern oder Beben
- Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
- Erstickungsgefühle
- Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
- Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
- Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder „der Ohnmacht nahe sein“
- Derealisation oder Depersonalisation
- Angst die Kontrolle zu verlieren oder „verrückt zu werden“
- Angst zu sterben
- Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle)
- Hitzewallungen oder Kälteschauer

Des Weiteren muss infolge einer der Panikattacken mindestens einen Monat lang

- a) eine anhaltende Besorgnis über das weitere Auftreten von Attacken bestehen,
- b) Besorgtheit über die Bedeutung oder Konsequenzen der Panikattacke, wie zum Beispiel die Kontrolle zu verlieren oder einen Herzinfarkt zu erleiden, vorherrschen oder
- c) eine deutliche Verhaltensänderung auftreten.

Die Panikattacken dürfen nicht Folge der direkten Wirkung einer eingenommenen Substanz, z.B. Drogen oder Medikamente, oder Teil einer körperlichen Erkrankung, z.B. Hyperthyreose, kardiale Arrhythmien, Angina pectoris, Entzugssyndrome oder Störungen des Vestibularapparates, sein.

Die Panikattacken lassen sich nicht durch eine andere psychische Störung, z.B. spezifische Phobien, Zwangsstörung, Posttraumatische Belastungsstörung oder depressive Episoden, besser erklären.

Die Agoraphobie beschreibt die Furcht oder die Vermeidung von Situationen, aus denen die Flucht im Falle einer Panikattacke schwierig oder peinlich wäre und keine Hilfe erreichbar sein könnte. In Anlehnung an das DSM-IV kann eine Agoraphobie ohne eine Panikstörung in der Vorgeschichte (300.22) diagnostiziert werden oder eine Agoraphobie, die sich zusätzlich im Laufe einer Panikstörung entwickelt. Als Ursache der Entstehung agoraphobischer Ängste innerhalb einer Panikstörung wird angenommen, dass das Auftreten einer Panikattacke mit der Situation verbunden wird, in der bereits eine Panikattacke erlebt wurde. Die Furcht vor einer erneuten Attacke wird auf die Situation projiziert und führt zur Vermeidung der selbigen. Typische angstauslösende Situationen sind der Aufenthalt in Menschenmengen, auf öffentlichen Plätzen und das Reisen mit weiter Entfernung von zu Hause oder das Reisen ohne Begleitung.

Zwischen der Panikstörung ohne Agoraphobie (300.01) und der Panikstörung mit Agoraphobie (300.21) soll im weiteren Verlauf der Arbeit nicht unterschieden werden, sodass vereinfacht nur von einer Panikstörung gesprochen wird.

3.1.3. Ätiologie und Störungsmodelle

Derzeit bestehen viele verschiedene Erklärungsansätze für die Entstehung einer Panikstörung, sodass von einer komplexen multifaktoriellen Genese ausgegangen werden muss. Im Folgenden werden wesentliche Störungsmodelle kurz dargestellt.

Genetische Untersuchungen verweisen auf eine signifikante familiäre Häufung der Panikstörung. So zeigen sich konstant hohe Erkrankungsraten der Verwandten ersten Grades entsprechender Patienten [13]. Überdies konnten in Zwillingsstudien eine fünffach erhöhte Konkordanzrate und eine Auftretensvarianz von 48 % nachgewiesen werden, welche die Annahme eines genetischen Faktors stützen [14]. In Humanstudien bereits identifizierte Kandidatengene weisen zudem auf eine Dysregulation monoaminerger Transmittersysteme bei der Panikstörung hin [15].

Neurobiologische Modelle deuten ebenso auf eine Störung verschiedener Transmittersysteme hin, die wie eben dargestellt auch genetisch begründet sein könnten.

So wird zum Beispiel von einer Funktionsstörung der serotonergen Neurotransmission ausgegangen. Ein Serotoninmangel in neuronalen Bahnen, die die Erregung der Angstreize verarbeitenden Hirnstrukturen wie Hippocampus, Gyrus cinguli, Amygdala, präfrontalen Kortex, Substantia nigra, Basalganglien, Hypothalamus und Substantia innominata modulieren, sei Ursache der Panikstörung [16]. Unterstützt wird diese Theorie durch eine deutliche Besserung der Symptomatik nach längerer Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) [17]. Die SSRI verzögern die Wiederaufnahme des Serotonins aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Zelle, sodass ein eventueller Mangel ausgeglichen würde. Eine weitere Hypothese beschreibt eine Veränderung der Sensitivität verschiedener Serotoninrezeptoren als Ursache der serotonergen Funktionsstörung [18,19].

Ebenso wird eine Dysregulation des noradrenergen und GABA-ergen Transmittersystems angenommen [20,21].

Neuroanatomische Erklärungsansätze gehen von einem von Gorman et al. 2002 geprägten „Angstnetzwerk“ aus, welches die Amygdala, den Hippocampus, den Thalamus, den präfrontalen Kortex, den Hypothalamus und das zentrale Grau sowie den Locus coeruleus umfasst [22,23].

Die Beurteilung der Bedrohlichkeit einer Situation erfolgt demnach über die Amygdala, deren Efferenzen im Hirnstamm zur Aktivierung des zentralen Graus (Generierung von Todesangst), des Locus coeruleus (Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz) und des Nucleus parabrachialis (Erhöhung der Atemfrequenz) führen [24]. Projektionen zum Hypothalamus führen zur Aktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems und des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems. Die resultierende verstärkte Synthese und Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde und von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark führt zur Aufrechterhaltung der physiologischen Symptome der Panikattacke. Die körperlichen Reaktionen führen wiederum zur erneuten Aktivierung der Amygdala.

Neben der Theorie einer überempfindlichen Amygdala spielt außerdem eine mangelnde Suppression des „Angstnetzwerkes“ eine Rolle. Die inhibitorischen Efferenzen des präfrontalen Kortex können die Aktivität der Amygdala hemmen und so die Reaktion auf Angststimuli unterdrücken. Eine Störung dieser inhibitorischen Funktion führe demnach zu einer unkontrollierten Aktivität der Amygdala [25,26].

Das *kognitive* Modell von Clark bezieht sich währenddessen auf eine potenziell erhöhte Angstsensitivität von Patienten mit Panikstörung und einer damit verbundenen Fehlinterpretation körperlicher Reaktionen [27].

Die Auslösereize können internal oder external auftreten. Internale Reize können beispielsweise ein erhöhter Herzschlag oder eine gesteigerte Atemfrequenz (bei körperlicher Belastung) sein. Externale Reize sind demgegenüber eher situativ geprägt, wie das Betreten eines kleinen, vollen Raumes. Die jeweilige Situation bzw. körperliche Reaktion wird als bedrohlich interpretiert und es entsteht eine Erwartungsangst. Diese wiederum führt zu physischen Veränderungen, die der Betroffene noch intensiver wahrnimmt und als Bedrohung bewertet. Der resultierende Teufelskreis aus physiologischer Reaktion, Wahrnehmung und Kognition steigert sich schließlich zu einer Panikattacke.

Zudem zeigen viele Patienten eine Veränderung ihres Verhaltens im Anschluss an eine durchlebte Panikattacke. Eine entsprechende Verhaltensänderung dient dabei der kurzfristigen Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit von Paniksymptomen oder der gefürchteten Konsequenzen. Dieses besonders durch Vermeidung gekennzeichnete sogenannte Sicherheitsverhalten führt wiederum zur Aufrechterhaltung der Panikstörung [28].

Keines dieser Störungsmodelle kann die Ätiologie der Panikstörung vollständig erklären, sodass letztlich die Vereinigung aller Erklärungsansätze im Vulnerabilitäts-Stress-Modell sinnvoll erscheint [29]. Dieses Modell verbindet Faktoren wie Genetik, elterliche Verhaltensmuster, frühkindliche Erfahrungen und Traumata, Neurobiologie, Neuroanatomie sowie psychodynamische und lerntheoretische Ansätze miteinander, sodass eine adäquate Therapie der Panikstörung letztendlich als Herausforderung erscheint.

3.1.4. Therapie

Zur Therapie der Panikstörung stehen derzeit pharmakologische und psychotherapeutische Behandlungskonzepte zur Verfügung [30]. Nachfolgend werden Vertreter beider Behandlungskonzepte kurz vorgestellt.

3.1.4.1. Pharmakotherapie

Innerhalb der Pharmakotherapie der Panikstörung haben sich verschiedene Substanzklassen etabliert [31]. Neben den Trizyklischen Antidepressiva (TZA) und selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) gelten heute die SSRI als Mittel der ersten Wahl.

Zu den SSRI gehören zum Beispiel Citalopram, Paroxetin, Fluvoxamin und Sertralin. Die Substanzen bedingen eine zeitnah einsetzende verzögerte Wiederaufnahme des freigesetzten Neurotransmitters Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Zelle. Die gute Wirkung der SSRI konnte in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen werden [32,33,34]. Bei ebenso guter Langzeitwirkung wie der der TZA weisen die SSRI vor allem ein deutlich milderer Nebenwirkungsprofil und eine geringere Toxizität auf. Häufige Nebenwirkungen, die zu Beginn der Therapie auftreten, sind Übelkeit, Erbrechen und eine vermehrte Unruhe oder Angst, insbesondere bei zu schneller Aufdosierung. In der 2002 veröffentlichten Meta-Analyse von Bakker und Kollegen wird zudem für die Therapie mit SSRI eine Abbruchrate von 18 % im Gegensatz zu einer deutlich höheren Abbruchrate von 31 % für die TZA-Einnahme beschrieben [35]. Da die anxiolytische Wirkung der SSRI erst nach zwei bis vier Wochen einsetzt, wird aktuell ein potenzieller sekundärer Adaptionsprozess der Serotoninrezeptoren als Wirkmechanismus diskutiert [19].

Die TZA Clomipramin und Imipramin wirken ebenfalls über eine Wiederaufnahmehemmung von Neurotransmittern und haben Einfluss auf das serotonerge und das noradrenerge Transmittersystem. Die Vielzahl an Nebenwirkungen ist auf die anticholinerge Wirkung zurückzuführen. So können beispielsweise Sedierung, Gewichtszunahme, orthostatische Dysregulation und kardiale

Nebenwirkungen wie Tachykardien die Patienten sehr beeinträchtigen und begründen daher die Empfehlung der TZA-Therapie als Mittel der zweiten Wahl [36].

Weiterhin hat sich der *SSNRI* Venlafaxin in der Behandlung der Panikstörung als wirksam erwiesen. Bezüglich der Wirkung und dem Nebenwirkungsspektrum konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie im Vergleich zu dem *SSRI* Paroxetin kein signifikanter Unterschied ermittelt werden [37].

Benzodiazepine wie Alprazolam, Clonazepam und Lorazepam sind aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts etablierte Wirkstoffe in der Akutbehandlung von Angsterkrankungen [30]. Sie verstärken die hemmende Wirkung des physiologischen Transmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und führen neben der Anxiolyse vor allem zu einer Sedierung. Aufgrund ihres Gewöhnungs- und Abhängigkeitspotenzials sollten Benzodiazepine jedoch nur über einen kurzen Zeitraum eingenommen werden. Eine Kurzzeiteinnahme kann demnach zur Überbrückung der Wirklatenz während der Therapie mit einem der bereits genannten Antidepressiva überlegt werden [38]. Aufgrund des Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzials sollte dieses Vorgehen jedoch auf Einzelfälle beschränkt bleiben.

3.1.4.2. Psychotherapie

Es gibt verschiedene nicht-medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung der Panikstörung. Derzeit stellt die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) den Goldstandard in der Therapie der Panikstörung dar, sodass im Folgenden auf dieses psychotherapeutische Konzept eingegangen wird [39].

Die *kognitive Verhaltenstherapie* wurde innerhalb zahlreicher randomisierter, kontrollierter Studien untersucht und erwies sich als mindestens ebenso wirksam wie eine singuläre Psychopharmakotherapie [40,41]. In einer umfassenden Meta-Analyse zur Behandlung der Panikstörung von Ruhmland und Margraf aus dem Jahr 2001 wurde für die KVT eine Effektstärke von 1,13 beschrieben [42].

Die KVT besteht durchschnittlich aus 12 bis 15 Sitzungen, wobei auch schon ab einer Therapiedauer von sechs Sitzungen Therapieerfolge beschrieben werden konnten [43-45]. Neben zentralen Elementen, wie kognitiver Umstrukturierung und Expositionsverfahren können in der KVT auch Atem- und Entspannungstechniken miteinander kombiniert werden. Innerhalb der Gruppen- oder Einzelsitzungen der KVT können verschiedene Elemente Anwendung finden [46,47]:

- Psychoedukation: Der Patient wird zu Beginn der Therapie über die Faktoren der Entstehung und der Aufrechterhaltung der Panikstörung aufgeklärt. Diesbezüglich wird auch die Bedeutung der Gedanken und des Vermeidungsverhaltens besprochen [48].
- Kognitive Reattributierung: Potenzielle Fehlinterpretationen körperlicher Reaktionen werden in Zusammenarbeit mit dem Therapeuten erarbeitet und korrigiert [48].
- Bewältigungsstrategien: Die Patienten erlernen beispielsweise die progressive Muskelrelaxation (PMR) als Bewältigungsstrategie. Hierdurch sollen Stressoren minimiert und die Entstehung von Panikattacken vermieden werden. Bisher konnte jedoch kein zusätzlicher Benefit für das Erlernen von Bewältigungsstrategien innerhalb der Therapie der Panikstörung bestätigt werden [49].
- Interozeptive Exposition: Innerhalb praktischer Übungen wie der Hyperventilation werden panikartige Symptome provoziert und die Patienten lernen, diese als unbedrohlich und vergänglich einzuschätzen. Außerdem können automatisch ausgelöste katastrophisierende Bewertungen der körperlichen Reaktionen korrigiert werden. Die interozeptive Exposition wird vorerst mithilfe des Therapeuten durchgeführt und dann eigenständig von den Patienten geübt, bis diese an die körperlichen Symptome gewöhnt sind und die Situation gut allein bewältigen. Die Konfrontation mit internalen, angstauslösenden Reizen kann zur Vorbereitung auf die Exposition in vivo dienen.

- Exposition in vivo: Der Patient wird an einen Ort oder in eine Situation begleitet, die Angst auslöst und verbleibt dort bis zum Abklingen der Paniksymptome. Nach wiederholter Exposition kommt es zur Habituation und das Vermeidungsverhalten kann reduziert werden. Die Exposition in vivo dient vor allem der Behandlung agoraphobischer Ängste. Innerhalb der Behandlung der Panikstörung ohne Agoraphobie konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden [50].

In Metaanalysen konnte hinsichtlich des Outcomes einer Langzeittherapie derzeit kein signifikanter Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie bestehend aus KVT und zusätzlicher Medikation und einer singulären KVT zu Therapieende dargestellt werden [51]. Die neueste Metaanalyse von Furukawa aus dem Jahr 2006 beschreibt eine mögliche Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen KVT zu Therapiebeginn und ebenfalls gleiche Wirksamkeit zu Therapieende [52]. Weitere Metaanalysen weisen auf eine potenziell stabilere und höhere Effektstärke der alleinigen KVT im Gegensatz zur Kombinations- und alleinigen Pharmakotherapie im Langzeitvergleich hin [53,54]. Eine Studie von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2013 konnte im Vergleich zu einer singulären KVT für die Kombinationstherapie (KVT und SSRI) und die SSRI-Monotherapie eine rascher einsetzende Besserung der Symptomatik nachweisen [55].

3.2. Körperliche Aktivität und Gesundheit

Diverse internationale Studien haben die Bedeutung körperlicher Aktivität für die Gesundheit von Männern und Frauen beispielsweise in Bezug auf eine höhere Lebenserwartung belegt [56,57]. Durch regelmäßige moderate körperliche Aktivität kann das Erkrankungsrisiko für bestimmte Erkrankungen wie die Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ-2 und den Schlaganfall deutlich gesenkt werden [58,59].

Momentane Empfehlungen des American College of Sports Medicine (ACSM) und der American Heart Association zur Förderung und zum Erhalt der Gesundheit für gesunde Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren sind [60]:

- mindestens 30-minütiges aerobes Ausdauertraining moderater Belastungsintensität an fünf Tagen der Woche oder
- mindestens 20-minütiges aerobes Ausdauertraining hoher Intensität an drei Tagen der Woche oder
- an jeweils zwei Tagen der Woche aerobes Ausdauertraining moderater und hoher Intensität.

Ausdauertraining moderater Intensität, wie zum Beispiel Nordic Walking, geht mit einer leichten Erhöhung der Herzfrequenz einher. Eine hohe Intensität, wie sie beispielsweise beim Joggen erreicht wird, führt zu einer beschleunigten Atmung und einer deutlich erhöhten Herzfrequenz.

Die ACSM-Empfehlungen gelten zusätzlich zu den alltäglichen körperlichen Aktivitäten geringer Intensität (z.B. Haus- oder Büroarbeit) oder Aktivitäten mit einer Dauer von unter zehn Minuten (z.B. kurze Gehstrecken, einkaufen gehen).

3.2.1. Aerobes Ausdauertraining

Aerobes Ausdauertraining beschreibt eine geplante strukturierte regelmäßige Maßnahme zur Verbesserung der kardiorespiratorischen und bzw. oder der skelettmuskulären Ausdauer unter aerober Energiebereitstellung. Das Training sollte unter dem Aspekt des Erhalts und der Förderung der Gesundheit unter standardisierter Belastung erfolgen, die einer Belastung bei 80 % der maximalen Herzfrequenz und 70 % der maximalen Sauerstoffkapazität entspricht. Ein Richtwert für die maximale Herzfrequenz berechnet sich aus dem Wert 220 weniger dem Lebensalter [61]. Eine genaue Ermittlung der optimalen individuellen Belastungsintensität kann mithilfe der Spiroergometrie erfolgen [62].

3.2.2. Körperliche Aktivität bei Panikstörung

Für die körperliche Aktivität konnte bisher neben der positiven Auswirkung auf die physische Gesundheit auch ein positiver Effekt auf die psychische Gesundheit nachgewiesen werden [63].

Diverse Studien beschreiben die Auswirkungen von Sport auf das aktuelle psychische Befinden. Für die am häufigsten untersuchte „Zustandsangst“ (State anxiety) konnte eine signifikante Reduzierung durch aerobes Training beschrieben werden [64-66]. Bereits nach einer Trainingseinheit wird ein akut anxiolytischer Effekt deutlich [67-69]. Sinnvoll erscheint diesbezüglich ein mindestens 21-minütiges aerobes Ausdauertraining [70].

In der Meta-Analyse von Petruzzello und Kollegen wird darüber hinaus ein positiver Effekt auf die „Eigenschaftsangst“ (Trait anxiety) durch langfristiges regelmäßiges aerobes Training beschrieben [70]. Eine signifikante Besserung konnte dabei erst nach einem mindestens zehnwöchigen Trainingsprogramm dokumentiert werden.

Eine Arbeit von Brooks und Kollegen konnte 1998 von der Überlegenheit eines regelmäßigen zehnwöchigen aeroben Trainings gegenüber der Gabe eines Placebo-Medikamentes innerhalb der Behandlung der Panikstörung berichten [71]. Der weitere Vergleich mit einer Clomipramin-Therapie ergab jedoch eine signifikante Unterlegenheit des Ausdauertrainings.

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass Personen mit Panikstörung sportliche Aktivität aufgrund der auslösbaren physiologischen Reaktionen und der damit einhergehenden Angst vor einer Panikattacke meiden [72,73]. Somit wäre das allgemeine Mortalitätsrisiko bei der Panikstörung erhöht. Körperliche Aktivität senkt das allgemeine Erkrankungsrisiko und wirkt sich somit zusätzlich positiv auf die körperliche Gesundheit der Betroffenen aus.

3.3. Die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300

Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) stellen ereignisbezogene neuronale Aktivitäten dar, die im Elektroenzephalogramm (EEG) mit hoher zeitlicher Auflösung aufgezeichnet und gemessen werden können. Sie dienen als Korrelate der zentralen Informationsverarbeitung [74]. In vielen Studien konnten Veränderungen bestimmter EKP im Zusammenhang mit diversen psychiatrischen Erkrankungen beschrieben werden [75-78]. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien zu den EKP bei der Panikstörung [79-84].

3.3.1. Grundlagen EEG und EKP

Im EEG werden die oberflächlichen Spannungsschwankungen zwischen elektrischen Feldern der Großhirnrinde extrakranial und nichtinvasiv registriert [85-87]. Diese entstehen durch Summation der exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenziale vieler synchron aktivierter Neurone mit gleicher Ausrichtung zur Schädeloberfläche. Die Pyramidenzellen des Neokortex erfüllen diese Voraussetzung und sind zudem die einzigen Zellen, die die Großhirnrinde verlassen und Informationen an andere Hirnstrukturen weiterleiten. Daneben können auch sogenannte weitergeleitete far-fields registriert werden, die durch subkortikale Strukturen generiert werden.

Die Ableitung des EEG erfolgt über auf der Kopfhaut angebrachte Elektroden, wobei die Qualität der Verbindung über den elektrischen Widerstand, die sogenannte Impedanz, angegeben wird. Je kleiner die Impedanz ist, desto besser ist die Verbindung zwischen Kopfhaut und Elektrode. Aufgrund eines fehlenden absoluten Nullpunktes werden die aufgezeichneten Messwerte in Bezug zu einer Referenzelektrode gesetzt. Der Messbereich der elektrischen Aktivität an der Schädeloberfläche liegt zwischen 1 und 100 μV , sodass eine Signalverstärkung vor der Weiterleitung zum Aufnahmegerät notwendig ist.

Auf die wiederholte Darbietung ein und desselben Reizes folgt immer eine ähnliche neuronale Antwort, das ereigniskorrelierte Potenzial. Zur Darstellung der EKPs muss das überlagernde Spontan-EEG, das sogenannte Hintergrundrauschen, gemindert werden. Dazu werden die Zeitabschnitte um die Ereignisse in gleich lange Epochen unterteilt und gemittelt (siehe Abbildung 1). Je kleiner das interessierende Potenzial

ausgeprägt ist, desto mehr Epochen müssen gemittelt werden, um das Hintergrundrauschen optimal zu reduzieren und so das EKP darzustellen. Eine weitere Mittelung der gemittelten Segmente wird als Grand-Average bezeichnet und zur deskriptiven Darstellung genutzt.

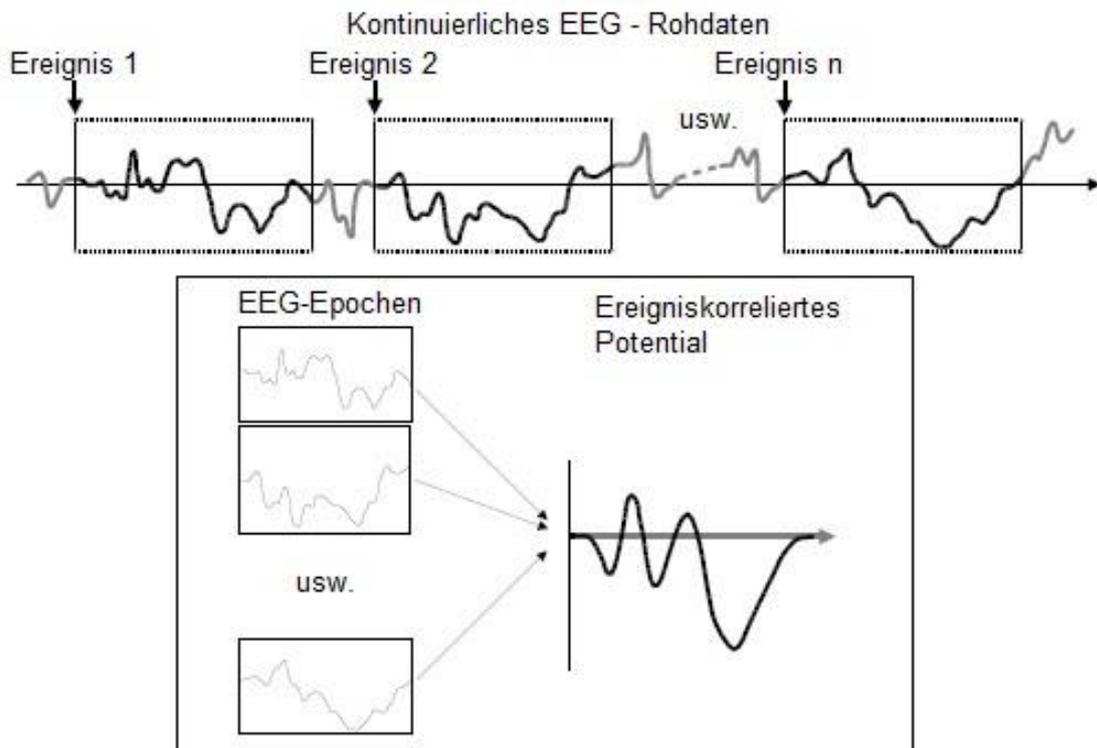


Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Mittelung gleich langer Epochen, um das Hintergrundrauschen zu minimieren und das schwach ausgeprägte ereigniskorrelierte Potential sichtbar zu machen [88]

Die Einteilung der EKPs erfolgt nach ihrer Polarität sowie nach ihrer Latenz (siehe Abbildung 2). So beschreibt beispielsweise die Komponente P 300 ein spätes Potenzial mit positiver Ausprägung, welches 300 ms nach einem Ereignis auftritt. Diese Latenzwerte entsprechen jedoch Durchschnittswerten und können demnach variieren. Der Wert der Amplitude befindet sich am Gipfel- bzw. Wendepunkt der Kurve und wird als Spannungsdifferenz in Mikrovolt relativ zur Baseline angegeben. Die Baseline stellt die Nulllinie dar, welche dem Mittelwert der spontanen EEG-Aktivität in einem definierten Zeitabschnitt vor dem interessierenden Stimulus entspricht.

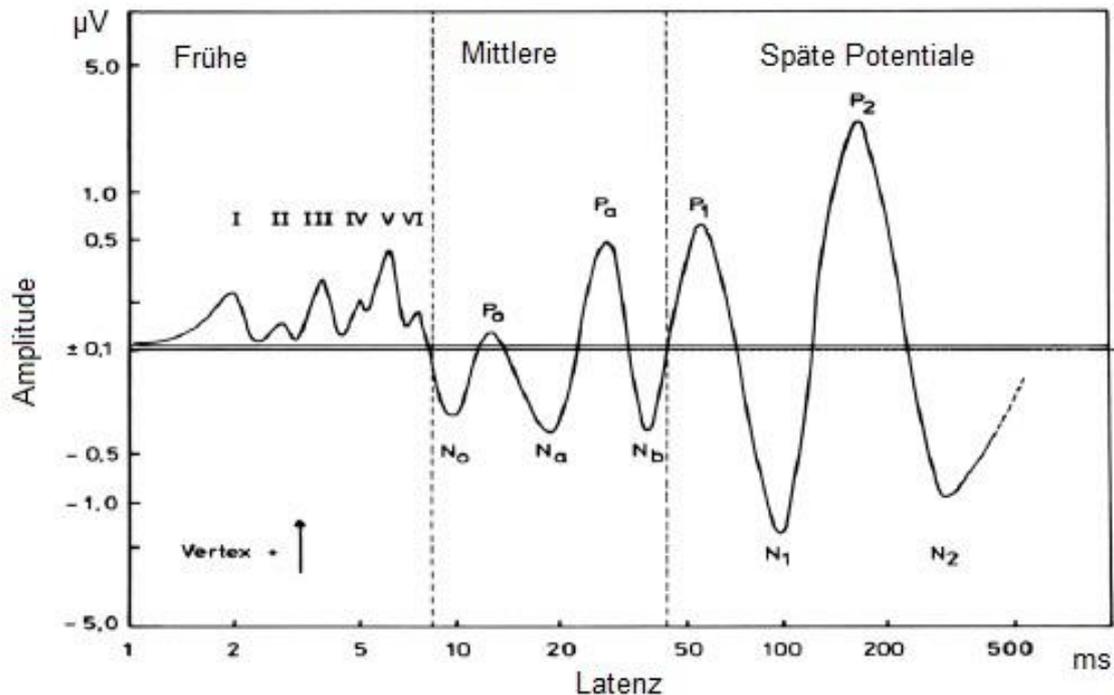


Abbildung 2: Idealisierte Darstellung des EKP mit logarithmischer Zeitachse (aus Scherg, M. [89])

Die frühen Potentiale, auch Hirnstammpotentiale, sind rein exogene Potentiale und von den physikalischen Eigenschaften wie der Intensität eines Reizes abhängig. Die Potentiale ab etwa 50 ms besitzen zusätzlich endogene Anteile. Endogene Potentiale sind abhängig von Aufmerksamkeit, Motivation und Wachheit. Des Weiteren kann man obligatorische Potentiale, die immer auftreten, von nicht-obligatorischen Potentialen, die nur unter bestimmten Bedingungen auftreten, unterscheiden.

3.3.2. P 50

P 50 ist ein Potenzial mittlerer Latenz, welches 40 bis 80 ms nach einem akustischen Stimulus auftritt. Wird ein zweiter identischer akustischer Stimulus (S 2) etwa 500 ms nach dem ersten (S 1) präsentiert, so nimmt die Amplitudenhöhe der folgenden P 50 ab [90,91]. Dieser Mechanismus wird in Abbildung 3 veranschaulicht. Als Korrelat für diese Suppression wird ein zentraler Schutzmechanismus angenommen, das sogenannte „sensory gating“, welches einen Überfluss an Informationen verhindern soll [75,92-94].

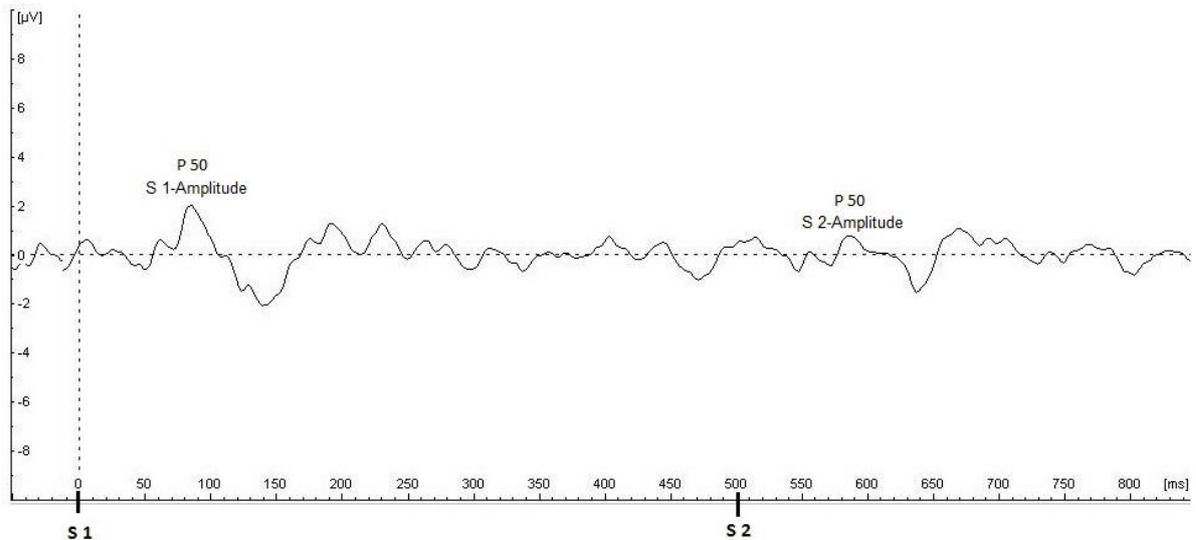


Abbildung 3: Darstellung eines gemittelten Potentials P 50 nach den Stimuli S 1 und S 2

Die P 50-Suppression wurde in vorausgegangenen neuropsychiatrischen Studien als Index für das „sensory gating“ genutzt [76,78,95,96]. Der Index entsprechend dem Verhältnis der P 50-Amplitude nach S 2 zu der Amplitude nach S 1 und wurde bereits bei schizophrenen Patienten sowie bei Patienten mit einer bipolaren Störung oder einer Posttraumatischen Belastungsstörung als signifikant erhöht im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben [77,95,97-101]. Die singuläre Betrachtung der S 2-Amplitude wird außerdem als wichtiger Parameter gehandelt und konnte bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe als signifikant erhöht beschrieben werden [102]. Ein erhöhter Index sowie eine vergrößerte S 2-Amplitude könnten der Literatur zufolge auf eine ineffektive Informationsverarbeitung hinweisen.

Für die Panikstörung wird ebenso vermutet, dass die zentrale inhibitorische Funktion und damit die Fähigkeit, redundante und irrelevante Stimuli herauszufiltern, gestört ist [84,95]. Die Betroffenen werden mit der Menge an ungefilterten Umweltreizen und Informationen überfordert, sodass die Entstehung einer Panikattacke begünstigt wird. Für die Panikstörung wird demnach ebenfalls eine verminderte P 50-Suppression angenommen. Ghisolfi und Kollegen konnten 2006 eine erhöhte S 2-Amplitude und einen erhöhten Suppressions-Index bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschreiben [80].

3.3.3. P 300

Die P 300 ist ein spätes Potenzial (dargestellt in Abbildung 4), welches etwa 250 bis 500 ms nach einem seltenen oder aufgabenrelevanten Ereignis, auf welches eine motorische Reaktion oder eine Entscheidung erfolgen soll, auftritt. Dieses Ereignis wird dem Probanden zufallsverteilt neben einem häufigen Stimulus präsentiert. Allgemein gilt, je seltener das relevante Ereignis auftritt, desto höher die Amplitude [103].

Das Potenzial P 300 wird nach neuen Erkenntnissen in zwei Komponenten, eine frühe P 3a und späte P 3b unterteilt. Die P 3b stellt die klassische Hauptkomponente dar und ist am deutlichsten über der parieto-zentralen Oberflächenelektrode Pz erkennbar. Sie wird mit einer höheren kognitiven Funktion assoziiert, während die P 3a eher einer unspezifischen orientierenden Reaktion zugeordnet wird und über der fronto-zentralen Oberflächenelektrode Fz ihre maximale Ausprägung erreicht [79,104-106]. In der vorliegenden Arbeit soll aufgrund der Unspezifität der P 3a und der nicht notwendigen Trennung der Komponenten keine Unterteilung erfolgen und es wird im Verlauf vereinfacht von der P 300 berichtet.

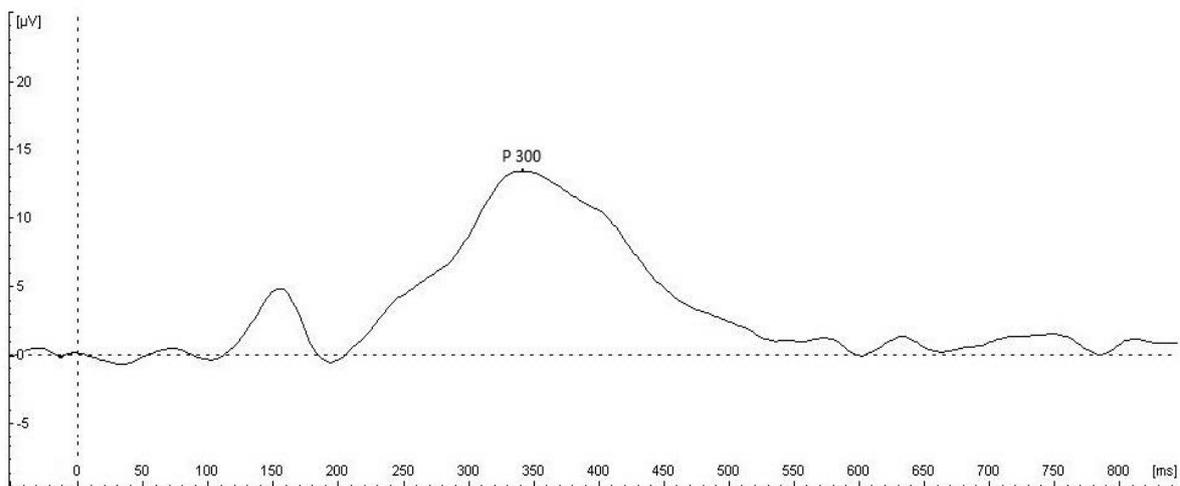


Abbildung 4: Darstellung eines gemittelten Potenzials P 300 nach einem seltenen Ereignis zum Zeitpunkt 0 ms.

Die Ausprägung der Latenz der P 300 spiegelt möglicherweise die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und Bewertung eines Reizes wieder. Außerdem besteht die Annahme, dass die Amplitude aktive und passive Aufmerksamkeitsmechanismen widerspiegelt [107]. So wird angenommen, dass bei einer Störung dieser kognitiven Prozesse Latenz und Amplitude signifikant verändert sind.

Eine Beeinflussung der Latenz und der Amplitude vom Potenzial P 300 konnte in bisherigen neuropsychiatrischen Studien bereits beschrieben werden [108]. Derzeit besteht jedoch kein Konsens hinsichtlich der Ausprägung der P 300-Parameter.

In einigen Studien zur Panikstörung konnte eine reduzierte Amplitude der P 300 im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben werden [79,81,109]. Eine weitere Studie von Hanatani und Kollegen konnte diese These nicht unterstützen, beschrieb jedoch eine signifikant kürzere Latenz der P 300 [82]. Eine reduzierte Amplitude sowie eine verkürzte Latenz der P 300 wurden im Vergleich zu gesunden Probanden 2009 von Wise et al. dokumentiert [110]. Weitere Arbeiten berichten von einer erhöhten Amplitude [79] und einer verlängerten Latenz [2,83].

Es existiert bislang erst eine russischsprachige EEG-Studie zum Therapieverlauf bei der Panikstörung, die den Effekt einer sechswöchigen Citalopram-Therapie bei einer Gruppe von 31 Patienten mithilfe des Potenzials P 300 untersuchte. Aufgrund der fehlenden Ausgabe in anderen Sprachen, kann diese Arbeit aufgrund von Verständnisproblemen jedoch hier keine weitere Beachtung finden [111].

Beispielhaft wird an dieser Stelle auf eine Studie aus dem Jahr 2010 von Park und Kollegen verwiesen, die den Einfluss einer Pharmakotherapie bei Patienten mit Schizophrenie anhand des akustisch und visuell evozierten Potenzials P 300 als Verlaufsparemeter untersuchte. Hierbei konnte eine Veränderung der P 300-Parameter über den Therapieverlauf berichtet werden [112]. Eine weitere kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit zweier Pharmakotherapien über vier Wochen vergleichen sollte, konnte jedoch keine Effekte auf die P 300-Parameter nachweisen [113].

3.4. Zielsetzung der Arbeit

Wenige Studien haben bisher den Effekt sportlicher Aktivität als therapeutisches Mittel bei der Panikstörung untersucht und mit zur Verfügung stehenden pharmakotherapeutischen Konzepten verglichen [71,114].

Eine Studie von Hovland und Kollegen untersuchte 2012 die Wirksamkeit einer KVT gegenüber eines singulären sportlichen Trainings in der Behandlung der Panikstörung [115]. Dabei konnte für beide Therapiekonzepte ein Effekt nachgewiesen werden, wobei für die KVT eine Überlegenheit hinsichtlich der Effektstärke und der Konsistenz des Therapieerfolges beschrieben werden konnte. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine Kombination beider Verfahren einen guten Therapieerfolg in der Behandlung der Panikstörung bedeuten könnte.

Die Potenziale P 50 und P 300 sind, wie in Kapitel 3.3. dargelegt, gut untersuchte Parameter zur Identifizierung von Defiziten der zentralnervösen Aufnahme, Verarbeitung sowie Bewertung von Informationen bei diversen psychischen Erkrankungen. Eine Verbesserung der Informationsverarbeitung, die bei der Panikstörung als gestört angenommen wird, sollte demnach auch mit einer Normalisierung der initial veränderten EKPs innerhalb einer etablierten Therapie wie der KVT einhergehen. Im Jahr 2013 konnte eine Studie mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie einen Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie auf neuronale Korrelate im Behandlungsverlauf der Panikstörung bestätigen [116-118]. Untersuchungen zum Effekt der KVT auf die elektrophysiologische Parameter von Patienten mit einer Panikstörung liegen derzeit noch nicht vor.

Eine elektrophysiologische Untersuchung von Polich und Kollegen beschrieb bereits 1997 eine Amplitudenerhöhung der P 300 und somit einen Hinweis auf einen Einfluss auf die Informationsverarbeitung bei Probanden, die regelmäßige körperliche Aktivität ausübten im Gegensatz zu einer Vergleichsgruppe, die weitaus weniger sportlich aktiv war [119].

Im Rahmen dieser Arbeit werden Veränderungen der zentralnervösen Informationsverarbeitung und der Einfluss körperlicher Aktivität auf den Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie bei der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie untersucht. Dabei dienen erstmalig die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 als Verlaufparameter zur Darstellung des Therapieeffekts.

3.4.1. Hypothesen

Hypothese 1:

Die P 50-Suppression ist zum Baseline-Zeitpunkt in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erniedrigt, sodass ein Defizit im „sensory gating“ bei der Panikstörung angenommen werden kann. Entsprechende Korrelate sind eine erhöhte S 2-Amplitude des Potenzials P 50 und ein erhöhter Suppressions-Index.

Hypothese 2:

Die Latenz und die Amplitude der P 300 sind zum Baseline-Zeitpunkt in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verändert, sodass eine gestörte Informationsverarbeitung bei der Panikstörung zugrundegelegt werden kann. Es werden eine reduzierte Amplitude sowie eine verkürzte Latenz angenommen.

Hypothese 3:

Die Messwerte der ereigniskorrelierten Potenziale bleiben in der gesunden Probandengruppe über die Verlaufsuntersuchung stabil, sodass eine hohe Test-Retest-Qualität der elektrophysiologischen Parameter zugrundegelegt werden kann.

Hypothese 4:

Während der Therapie treten in den Patientengruppen signifikante Veränderungen der ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 auf, die auf eine Normalisierung der zentralen Informationsverarbeitung deuten. Diese Besserung wird durch das Angleichen der Potenziale an die Werte der gesunden Probanden definiert.

Hypothese 5:

Innerhalb der Patientengruppen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Experimental- (Ausdauertraining) und Kontrollgruppe (Kontrolltraining) hinsichtlich Wirkeintritt, Effektstärke und Stabilität des Therapieerfolges.

4. Methodik

Im Rahmen dieser randomisierten kontrollierten Studie wurden 51 rechtshändige Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und 42 rechtshändige gesunde Probanden elektrophysiologisch untersucht. Jedem Studienteilnehmer wurde zu Studienbeginn ein Identifikationscode zugeordnet, sodass eine pseudonymisierte und verblindete Untersuchung sowie Datenaufnahme erfolgen konnte. Bis auf die initiale sportmedizinische Untersuchung in der sportmedizinischen Abteilung der Charité Campus Benjamin Franklin, wurden alle Gespräche, therapeutischen Maßnahmen und Untersuchungen in den Räumlichkeiten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte durchgeführt.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité Campus Mitte geprüft und genehmigt (Aktenzeichen: EA1/129/08).

Nachfolgend soll der Studienaufbau ausführlich beschrieben werden.

4.1. Patienten und Probanden

Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Spezialambulanz für Angsterkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte. Die gesunden Probanden der Kontrollgruppe wurden über persönliche Kontakte der wissenschaftlichen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe rekrutiert.

4.1.1. Patientenkollektiv

Nach Entschluss zur Teilnahme an dieser Studie erfolgte zunächst eine Anamneseerhebung sowie die Durchführung des diagnostisches Interviews M.I.N.I. [120] zur Diagnosesicherung und der Erfassung möglicher anderer primärer psychiatrischer Erkrankungen und Komorbiditäten. Weiterhin wurden die im Voraus definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie gemäß DSM-IV
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Rechtshändigkeit
- Ausreichende Fähigkeit zur Kommunikation mit dem Untersucher sowie zum Ausfüllen der Fragebögen bzw. Skalen
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme nach umfassender Aufklärung
- Bestehen der Möglichkeit zur regelmäßigen Teilnahme an der Therapie

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen von anderen primären oder schweren sekundären psychiatrischen Erkrankungen (z.B. schwere depressive Episode, Schizophrenie, Suchterkrankungen)
- Akute Suizidalität
- Epilepsie oder andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Hirntumor, Enzephalitis)
- Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Teilnahme an einem Ausdauertraining bzw. Kontroll-Sporttraining
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Veränderungen einer bestehenden Psychopharmakotherapie innerhalb der letzten vier Wochen

Die körperliche Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer wurde anschließend im Rahmen einer sportmedizinischen Untersuchung mittels einer Fahrradspiroergometrie unter fachkundiger Leitung und Elektrokardiographie-Kontrolle untersucht und potenzielle Kontraindikationen für eine Teilnahme am Trainingsprogramm vom Facharzt ausgeschlossen. Als allgemein anerkannte Messgröße der körperlichen Leistungsfähigkeit diente die maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg Körpergewicht. Das Belastungsprotokoll der Spiroergometrie entsprach einer Stufenbelastung, die bei 50 Watt begonnen und alle drei Minuten um weitere 50 Watt erhöht wurde. Am Ende jeder Belastungsstufe erfolgte die Bestimmung der

Laktatkonzentration im Kapillarblut. Endpunkt der Untersuchung war die Erschöpfung und somit die Ausbelastung des Patienten. Die Abbruchkriterien entsprachen denen einer Belastungselektrokardiographie [121].

Im Anschluss an die Eingangsuntersuchung wurden die 51 in die Studie eingeschlossenen Patienten randomisiert und der Experimental- oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

Die Durchführung standardisierter Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren wie der Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) nach Bandelow [122-125] und der Clinical Global Impression Scale (CGI) [126] diente neben der weiteren Diagnoseabsicherung zusätzlich der Feststellung der Schwere der Panikstörung. Diese Beurteilungen wurden jeweils zu Studienbeginn und vorab festgelegten Zeitpunkten in Verbindung mit den elektrophysiologischen Untersuchungen vorgenommen, sodass die Ausprägung der Erkrankung im Verlauf beurteilt werden konnte. Auf die zeitliche Abfolge der Verlaufsuntersuchungen wird im Kapitel 4.3. EEG-Untersuchung näher eingegangen.

Ausschluss eines Studienteilnehmers im Studienverlauf erfolgte bei Wegfall eines der Einschlusskriterien, Hinzukommen eines Ausschlusskriteriums oder Rückzug des Einverständnisses zur Teilnahme.

4.1.2. Probandenkollektiv

Im Studienverlauf wurden gesunde Probanden rekrutiert, die mit den Studienpatienten in Alter, Geschlecht, und Händigkeit übereinstimmen. Die initiale Durchführung des diagnostischen Interviews M.I.N.I. wurde zum Ausschluss einer psychiatrischen Erkrankung genutzt. Nach Überprüfung folgender Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Probanden in die Studie eingeschlossen werden:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Rechtshändigkeit
- Bestehen der Möglichkeit der Teilnahme an den geplanten EEG-Ableitungen

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung
- Epilepsie oder andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Hirntumor, Enzephalitis)
- Einnahme psychotroper Substanzen oder Psychopharmaka
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Insgesamt konnten 42 psychiatrisch gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Bei jedem Probanden wurde nach Studieneinschluss und nach weiteren acht Wochen ein EEG abgeleitet.

Der Ausschluss eines Teilnehmers im Studienverlauf erfolgte nach den gleichen Kriterien wie in der Patientengruppe.

4.2. Therapie der Patienten

Innerhalb von vier Wochen nach der Eingangsuntersuchung begann die Therapie der Patientengruppen. Beide Gruppen erhielten eine standardisierte kognitiv-verhaltenstherapeutische Gruppentherapie kombiniert mit einem Ausdauertraining oder Kontrolltraining in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit.

Im Folgenden werden die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen näher erläutert.

4.2.1. Gruppentherapie

Die standardisierte kognitiv-verhaltenstherapeutische Gruppentherapie wurde über vier Wochen durchgeführt. Wöchentlich fanden zwei Gruppensitzungen mit maximal acht Teilnehmern von jeweils 90 Minuten Dauer statt. Die insgesamt acht Sitzungen gliederten sich wie folgt:

- Sitzung 1:* Vermittlung von Informationen zum Thema „Angst“, Erläutern von Gruppenregeln und dem organisatorischen Ablauf der Therapie, Definieren von Therapiezielen, Einführung und Erläuterung eines Angsttagebuchs, Erlernen der PMR als Entspannungstechnik
- Sitzung 2:* Vermittlung von Informationen zum Thema „Teufelskreis der Angst“, Üben der PMR
- Sitzung 3:* Analyse der individuellen „Teufelskreise der Angst“ der Patienten, Einführung in Verhaltensexperimente wie Hyperventilation, körperliche Belastung und schnelle Bewegungen des Kopfes, Üben der PMR
- Sitzung 4, 5:* Vermittlung von Informationen zum Thema „Stress bei Angststörungen“ und die Verbindung zum „Teufelskreis der Angst“, Identifikation von Angst verursachenden und verstärkenden Gedanken, Erarbeitung von kurzfristigen und langfristigen Stress-Bewältigungsstrategien, Üben der PMR
- Sitzung 6:* Identifikation logischer Fehler der Patienten, kognitive Reattribution, Üben der PMR

Sitzung 7: Besprechen von weiteren Behandlungsmöglichkeiten bei der Panikstörung: Psychopharmakotherapie und alternative psychotherapeutische Verfahren, Vertiefung kognitiver Techniken

Sitzung 8: Rückblick auf Inhalte der Gruppentherapie, Exploration der aktuellen Symptomatik, Prophylaxe und Umgang mit Rückfällen, Formulierung von Zukunftszielen, Üben der PMR

4.2.2. Ausdauertraining

In der Experimentalgruppe wurde mit Beginn der KVT auch das achtwöchige aerobe Ausdauertrainingsprogramm gestartet. Das Training erfolgte unter fachkundiger Leitung an drei Tagen der Woche für jeweils 30 Minuten bei standardisierter Belastung auf dem Laufband im Einzelsetting. Die Ermittlung der individuellen standardisierten Belastung erfolgte über die spiroergometrische Untersuchung zu Studienbeginn. Das Ausdauertraining wurde nach Abschluss der KVT noch weitere vier Wochen durchgeführt.

4.2.3. Kontrolltraining

In der Kontrollgruppe startete mit Beginn der KVT ein achtwöchiges Training, welches ebenfalls an drei Tagen der Woche jeweils 30 Minuten durchgeführt wurde. Das angeleitete Training fand ebenfalls im Einzelsetting statt und bestand aus der Durchführung von Dehnungsübungen, Yogaelementen und einfachen Bewegungsübungen ohne kardiovaskuläre Aktivierung, die alle 5 Minuten abgewechselt wurden. Durch diese Art der Ausführung sollte ein Trainings- oder Entspannungseffekt in der Kontrollgruppe vermieden werden. Auch das Kontrolltraining wurde nach Abschluss der KVT für weitere vier Wochen fortgesetzt.

4.3. EEG-Untersuchung

Innerhalb der Studie wurden zu verschiedenen Zeitpunkten EEGs bei den Patienten abgeleitet und Potenzialmessungen vorgenommen, sodass eine Verwendung der evozierten Potenziale als Verlaufsparemeter möglich ist.

In Abbildung 5 werden die Zeitpunkte der EEG-Untersuchungen in der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe veranschaulicht. Die Eingangsuntersuchung wurde mit „B“ und die Verlaufsuntersuchungen mit „P“ dokumentiert.

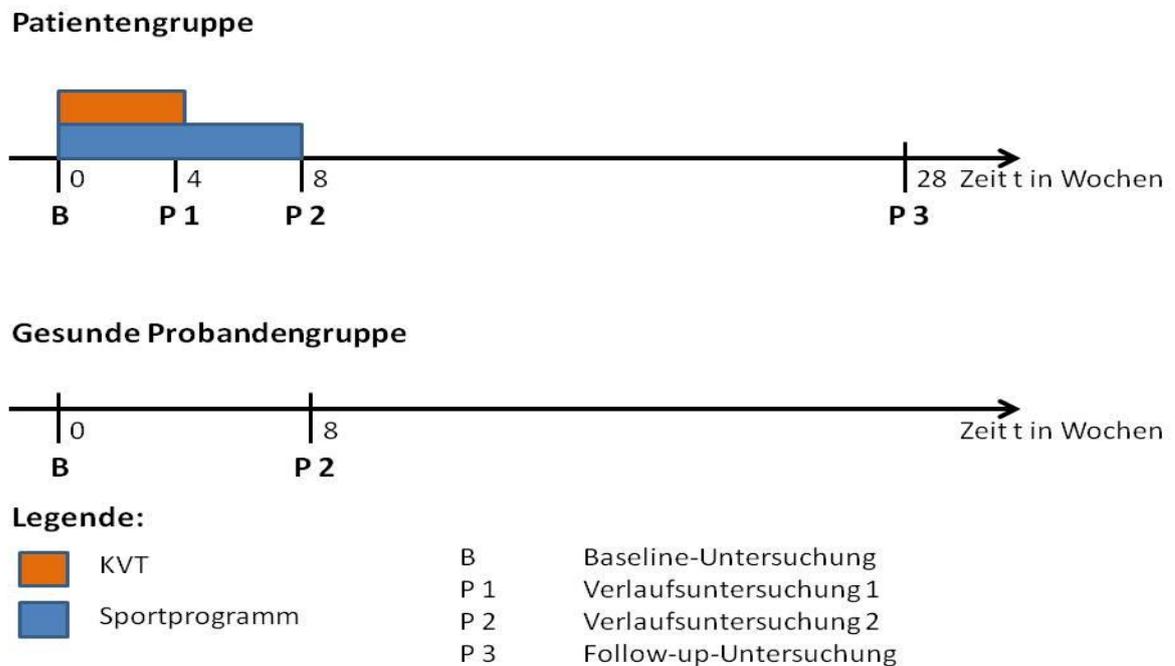


Abbildung 5: EEG-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf.

Die Baseline-Untersuchung in der Patientengruppe fand vor Therapiebeginn statt und wurde mit der ersten EEG-Untersuchung in der Probandengruppe gleichgesetzt. Verlaufsuntersuchung 1 (P 1) wurde bei der Patientengruppe vier Wochen nach Therapiebeginn zum Abschluss der KVT durchgeführt. Die zweite Verlaufsuntersuchung (P 2) des Patientenkollektivs fand weitere vier Wochen später

nach Abschluss des Trainingsprogrammes statt. In der gesunden Probandengruppe wurde die zweite EEG-Untersuchung ebenso acht Wochen nach der Baseline-Untersuchung durchgeführt und in Anlehnung an die Verlaufsuntersuchungen der Patientengruppe als P 2 dokumentiert. Die Follow-up-Untersuchung (P 3) der Patienten erfolgte 20 Wochen nach der abgeschlossenen Studienintervention.

Die Ableitung des EEGs wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt und bei Patienten- und Kontrollgruppe in gleicher Art und Weise durchgeführt. Eine EEG-Untersuchung wird nachfolgend exemplarisch für alle Untersuchungen beschrieben.

4.3.1. Untersuchungstechnik

Die Ableitung des EEGs erfolgte im Sitzen in entspannter, leicht zurückgelehnter Position in einem weitgehend von akustischen und elektrischen Einflüssen isolierten Raum. Zu Beginn der Untersuchung wurde der Kopfumfang des Probanden gemessen, um die individuelle Größe der Elektrodenhaube zu ermitteln. Von dem verwendeten Ableithaubensystem der Marke Easy Cap EEG recording caps, bestückt nach dem erweiterten internationalen 10/20-System (dargestellt in Abbildung 6), konnten 32 Kanäle abgeleitet werden [127]. Nach Anlegen der Elektrodenhaube wurde die Kopfhaut an den Elektrodenausparungen mittels der grobkörnigen Nuprep-Peelingpaste gereinigt und anschließend das eci-Electro-Gel aufgetragen, welches die elektrische Aktivität leitet und somit die Impedanz zwischen Kopfhaut und Elektrode verringert. Dann erfolgten die Befestigung aller Ringelektroden und die Überprüfung der Impedanz, deren Wert zu jeder Zeit unter 10 k Ω liegen sollte.

Als Referenzelektrode (Ref) wurde Fcz und als Erdungselektrode (Gnd) Fpz genutzt. Eine weitere Elektrode (LO1) wurde einen Zentimeter lateral des linken Augenwinkels zur Dokumentation der lateralen Augenbewegungen und Identifikation von okulären Artefakten angebracht.

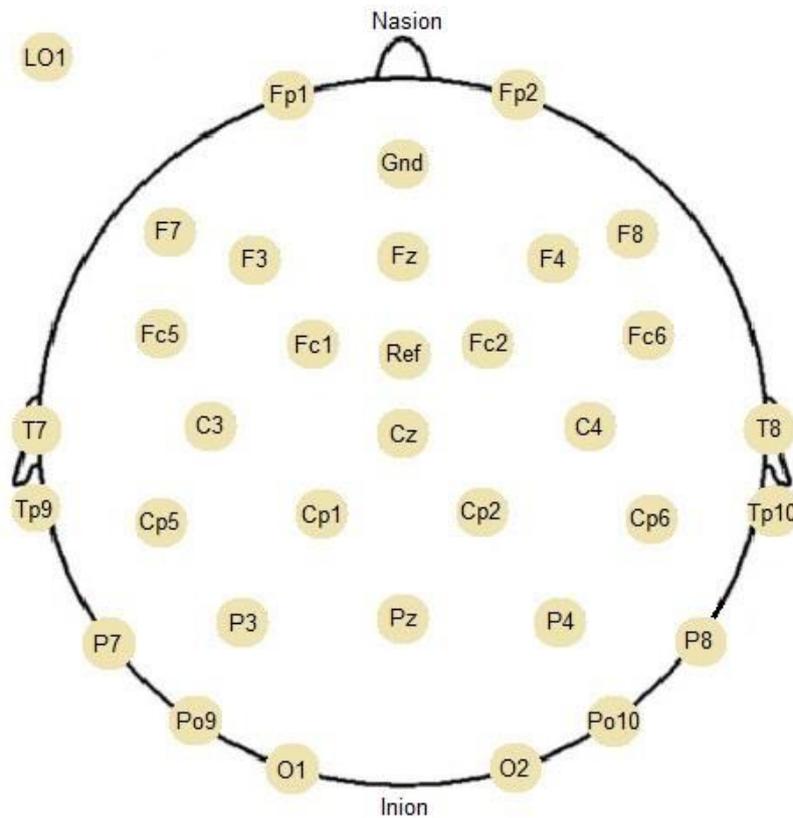


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines 32-Kanal-EEGs, wie es in dieser Untersuchung Anwendung fand. Die Referenzelektrode wurde mit Ref, die Erdungselektrode mit Gnd und die Augenelektrode mit LO1 bezeichnet (nach Jaspers, K. [127]).

Vor Beginn der EEG-Untersuchung wurde der Proband gebeten, während der Messung ruhig und entspannt zu sitzen, sich nicht zu bewegen, die Gesichtsmuskulatur zu entspannen, Augen geschlossen zu halten und häufiges Blinzeln sowie Augenbewegungen während der Messung zu vermeiden. Bei Problemen konnte zu jeder Zeit mit dem Untersucher Kontakt aufgenommen werden.

Der EEG-Verstärker von der Brain Products GmbH befand sich direkt neben dem sitzenden Probanden, während Aufnahme-, Stimulator- und Steuerungscomputer sowie Speichermedium im Nebenzimmer standen. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mit einem Rekorder (Neuroscan SynAmps model 5083, El Paso, TX) mit einer Abtastrate von 500 Hz und einem Bandpassfilter von 0,15 bis 100 Hz. Die EEG-Daten wurden über einen Computer der Firma DELL digitalisiert und gespeichert.

4.3.2. Paradigmen

Der Stimulatorcomputer mit einer "Creative Labs SoundBlaster 16"-Soundkarte" generierte die akustischen Stimuli, welche dem Probanden über kalibrierte Kopfhörer im Nebenraum dargeboten wurden. Zur Generierung der akustisch evozierten Potenziale P 50 und P 300 wurden zwei standardisierte Paradigmen genutzt und miteinander kombiniert. Nach Ableitung eines sechsminütigen Ruhe-EEGs mit erst offenen und anschließend geschlossenen Augen, erfolgten für den Probanden die Anweisungen für die Paradigmen P 50 und P 300. Die Ableitung zur Potenzialmessung dauerte weitere zwölf Minuten.

Doppelklick-Paradigma: Dieses Paradigma wurde zur Generierung des Potentials P 50 genutzt. Dazu wurden dem Probanden wiederholt akustische Doppelklicks präsentiert, die ignoriert werden sollten. Die Klicks eines Paares waren jeweils 500 ms voneinander getrennt. Auf Grundlage einer pseudo-randomisierten Reihenfolge wurden diese paarigen Klicks in vier feststehenden Intervallen (1,5 s; 3 s; 3,8 s; 4 s) präsentiert. Das mittlere Interstimulusintervall betrug demnach 2,8 Sekunden. Insgesamt wurde eine Serie von 160 Doppelklicks dargeboten.

Oddball-Paradigma: Mittels dieses Paradigmas wurde das Potential P 300 generiert. In die Serie wiederholt dargebotener irrelevanter Doppelklicks, den sogenannten „non-Targets“, wurde zufallsverteilt ein seltener akustischer Stimulus, ein sogenannter Oddball, eingespielt. Auf diese seltenen akustischen Reize, den „Targets“, sollte der Proband seine Aufmerksamkeit richten und reagieren. Die Reaktion wurde mittels eines Tastendrucks dokumentiert. Insgesamt wurden dem Probanden 160 „non-Targets“ und 50 „Targets“ dargeboten.

4.3.2. Datenverarbeitung

Die Verarbeitung aller EEG-Daten erfolgte mit Hilfe der Brainvision Analyzer Software Version 1.1. Nach Durchsicht und qualitativer Bewertung der EEG-Aufnahmen, konnten alle Aufnahmen in die weitere Auswertung einbezogen werden. Die anschließende Datenverarbeitung orientierte sich an der Vorgehensweise bisheriger Studien [113,128,129].

Die Aufbereitung der Daten erfolgte mittels eines Hochpassfilters von 10 Hz für die Auswertung der P 50 und 0,5 Hz für die Auswertung der P 300 und eines Tiefpassfilters von 70 Hz (P 50) und 20 Hz (P 300).

Weiterhin wurden die EEG-Aufnahmen in Epochen von 1150 ms um die Ereignisse unterteilt. Eine Epoche beginnt 300 ms vor dem Stimulus und endet 850 ms nach diesem.

Innerhalb der halbautomatischen Artefaktkontrolle wurden alle Spannungsamplituden größer als + 100 μ V und kleiner als - 100 μ V herausgefiltert und weitere Artefakte markiert. In die Datenauswertung der P 300 wurden außerdem nur die Ereignisse einbezogen, auf die eine Reaktion innerhalb von 1800 ms nach Stimulus erfolgte. Zur weiteren Datenauswertung wurden außerdem Aufnahmen herangezogen, die mindestens 30 artefaktfreie Epochen aufwiesen.

Die Bestimmung der Potenzialamplituden von P 300 erfolgte relativ zu einer Nulllinie. Diese Nulllinie wurde am Computer mittels Baseline-Korrektur durch Mittelung der Spannungsschwankungen in einer Zeitspanne von 300 ms vor dem Stimulus festgelegt. Zur Amplitudenbestimmung von P 50 wurde die Spannungsdifferenz der beiden Peaks von N 40 zur nachfolgenden P 50 berechnet.

Auf Grundlage bisheriger EEG-Studien wurden im nächsten Schritt nur die Epochen der Kanäle gemittelt, die die größten Potenzialausprägungen aufwiesen [129]. Für die Auswertung der P 50 wurden die Epochen der Ableitung Cz und für die Beurteilung der P 300 die der Ableitung Pz gemittelt. Als Referenz diente in beiden Fällen der Zusammenschluss aller verfügbaren Elektroden ausgenommen der Mastoidelektroden Tp9 und Tp10 und der Augenelektrode LO1.

Mittels eines semiautomatischen Detektionsverfahrens wurden die Peaks und somit ebenso die Latenzen automatisch lokalisiert, dann visuell nachkontrolliert und

gegebenenfalls manuell korrigiert. Dazu wurden folgende Definitionen in Anlehnung an den Grand-Average unserer Untersuchung im Voraus festgelegt:

- P 50 ist die größte positive Potenzialausprägung zwischen 50 und 80 ms nach dem Stimulus, welcher bereits als „non-Target“ beschrieben wurde.
- P 300 ist die größte positive Potenzialausprägung zwischen 250 und 600 ms nach dem präsentierten Oddball, welcher bereits als „Target“ beschrieben wurde.

Die digital gemessenen und gemittelten Amplituden- und Latenzwerte wurden anschließend mittels statistischer Verfahren analysiert und die Spannungskurven als Grand-Average zur deskriptiven Darstellung genutzt.

Es erfolgte außerdem eine Ausreißerkontrolle, bei der wenige Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Gruppenmittelwert abwichen, durch den jeweiligen Gruppenmittelwert ersetzt wurden.

4.3.3. Statistik

Die Werte der Amplituden und Latenzen wurden in eine Textdatei exportiert und konnten so in das Statistikpaket SPSS Version 21 übertragen werden.

Zuerst wurde eine Stichprobenbeschreibung vorgenommen, um die Patientengruppen mit dem Probandenkollektiv zu vergleichen. Dabei fanden T-Test und Chi²-Test Anwendung.

Zur statistischen Auswertung der Amplituden- und Latenzwerte der evozierten Potenziale zum Baseline-Zeitpunkt wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Vergleiche zwischen den Messwerten der drei definierten Studiengruppen wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen untersucht und bei Verstoß gegen die Sphärizität nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Bei signifikanten Effekten wurden post hoc T-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde im Voraus auf $p < 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

Nach der Stichprobenbeschreibung der Studienpopulation erfolgt die ausführliche Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen dieser Arbeit.

5.1. Patienten und Probanden

Zu Studienbeginn konnten 51 Patienten mit Panikstörung und 42 gesunde Probanden eingeschlossen werden. Aufgrund der ausbleibenden Teilnahme an den nachfolgenden Untersuchungen erfolgte im Hinblick auf die Verlaufsanalysen der Ausschluss von zwölf Patienten und einem Probanden.

5.1.1. Stichprobenbeschreibung

In Tabelle 1 sind die Daten der beiden Patientengruppen sowie die der gesamten Patientenpopulation und der gesunden Probandengruppe einander gegenübergestellt.

Die Patientengruppen (Experimentalgruppe, Kontrollgruppe) unterscheiden sich untereinander nicht signifikant in Geschlecht (χ^2 nach Pearson = 0,85; df = 2; p = 0,67) und Alter (t = -0,49; df = 49; p = 0,63) sowie in Bezug auf die klinische Symptomatik, die stellvertretend durch die diagnostischen Fragebögen CGI und PAS präsentiert wird (CGI: t = 0,4; df = 49; p = 0,69; PAS: t = -0,29; df = 49; p = 0,77).

Patienten- und Probandenkollektiv unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant in Bezug auf Geschlecht (χ^2 nach Pearson = 0,07; df = 1; p = 0,8) und Alter (t = 0,39; df = 91; p = 0,9). Eine hohe Signifikanz kann jedoch im Hinblick auf die klinische Symptomatik dokumentiert werden (CGI: t = 37,41; df = 50; p < 0,001; PAS: t = 16,71; df = 50,68; p < 0,001), sodass die Unterscheidung in Patienten- und Probandenkollektiv angenommen werden kann.

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollarm), des gesamten Patienten- und Probandenkollektivs. n = Stichprobenumfang, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Untersuchungszeitpunkte sind als B, P 1, P 2 und P 3 definiert

		Experimentalgruppe $n = 22$	Kontrollgruppe $n = 29$	Patienten $n = 51$	Probanden $n = 42$
Geschlecht	männlich	$n = 11$	$n = 11$	$n = 22$	$n = 17$
	weiblich	$n = 11$	$n = 18$	$n = 29$	$n = 25$
Alter		$M = 33,6$ ($SD = 11,10$)	$M = 35,00$ ($SD = 8,80$)	$M = 34,40$ ($SD = 9,80$)	$M = 33,60$ ($SD = 9,80$)
CGI	B	$M = 5,55$ ($SD = 0,80$)	$M = 5,45$ ($SD = 0,91$)	$M = 5,49$ ($SD = 0,86$)	$M = 1,00$ ($SD = 0,00$)
PAS	B	$M = 20,77$ ($SD = 8,60$)	$M = 21,52$ ($SD = 9,35$)	$M = 21,20$ ($SD = 8,95$)	$M = 0,19$ ($SD = 0,67$)
Ableitungen	B	$n = 22$	$n = 29$	$n = 51$	$n = 42$
	P 1	$n = 19$	$n = 20$	$n = 39$	
	P 2	$n = 19$	$n = 20$	$n = 39$	$n = 41$
	P 3	$n = 19$	$n = 20$	$n = 39$	

5.2. Die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300

Zur besseren Übersicht werden die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 nachfolgend in getrennten Vergleichen betrachtet. In der Einleitung (Kapitel 3.3.2. P 50 und 3.3.3. P 300) wurde bereits ausführlich auf die relevanten und zu untersuchenden elektrophysiologischen Parameter eingegangen. Es werden jeweils zuerst die Untersuchungsergebnisse zum Baseline-Zeitpunkt zwischen dem Patienten- und Probandenkollektiv einander gegenübergestellt. Im Anschluss werden die Daten der Verlaufsuntersuchungen in der Experimental-, Kontroll- und Probandengruppe betrachtet und miteinander verglichen.

5.2.1. Das ereigniskorrelierte Potenzial P 50

5.2.1.1. Vergleich der Patienten und Probanden zu Studienbeginn

Zum Baseline-Zeitpunkt können die elektrophysiologischen Daten der Patienten ($n = 51$) mit denen der gesunden Probanden ($n = 42$) verglichen werden. In Tabelle 2 sind die für diese Arbeit relevanten Parameter des Potenzials P 50 der beiden Gruppen einander gegenübergestellt.

Tabelle 2: Vergleich der P 50-Parameter der Patienten- und Probandengruppe zum Baseline-Zeitpunkt. Angabe der Latenz nach dem Stimulus S 1 in Millisekunden (ms), des Suppressions-Index in Prozent (%) und der S 2-Amplitude in Mikrovolt (μV). M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

	Latenz S 1 in ms	Suppressions-Index (S 2/S 1-Quotient) in %	S 2-Amplitude in μV
Patienten	$M = 74,86$ ($SD = 5,16$)	$M = 75,63$ ($SD = 53,06$)	$M = 0,72$ ($SD = 0,48$)
Gesunde Probanden	$M = 73,19$ ($SD = 6,44$)	$M = 68,75$ ($SD = 57,51$)	$M = 0,46$ ($SD = 0,31$)

Die Latenzen des P 50-Potenzials in Folge des ersten Stimulus S 1 unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden betrachteten Gruppen ($t = 1,39$; $df = 91$; $p = 0,17$). Die Latenzen der P 50 nach dem zweiten Stimulus S 2 werden nicht aufgeführt, da der zweite Klick des Doppelklicks definitionsgemäß etwa 500 ms nach dem ersten erfolgt und somit die relevanten Potenzialausprägungen ebenfalls in einem Abstand von circa 500 ms beobachtet werden.

Die Suppressions-Indices des Patienten- und Probandenkollektivs zeigen ebenso keine signifikanten Unterschiede ($t = 0,6$; $df = 91$; $p = 0,55$). Deskriptiv zeigt sich jedoch ein erhöhter Index bei den Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dieses wird in Abbildung 7 veranschaulicht. Außerdem kann eine hohe Varianz der Werte innerhalb der Probandengruppe beschrieben werden.

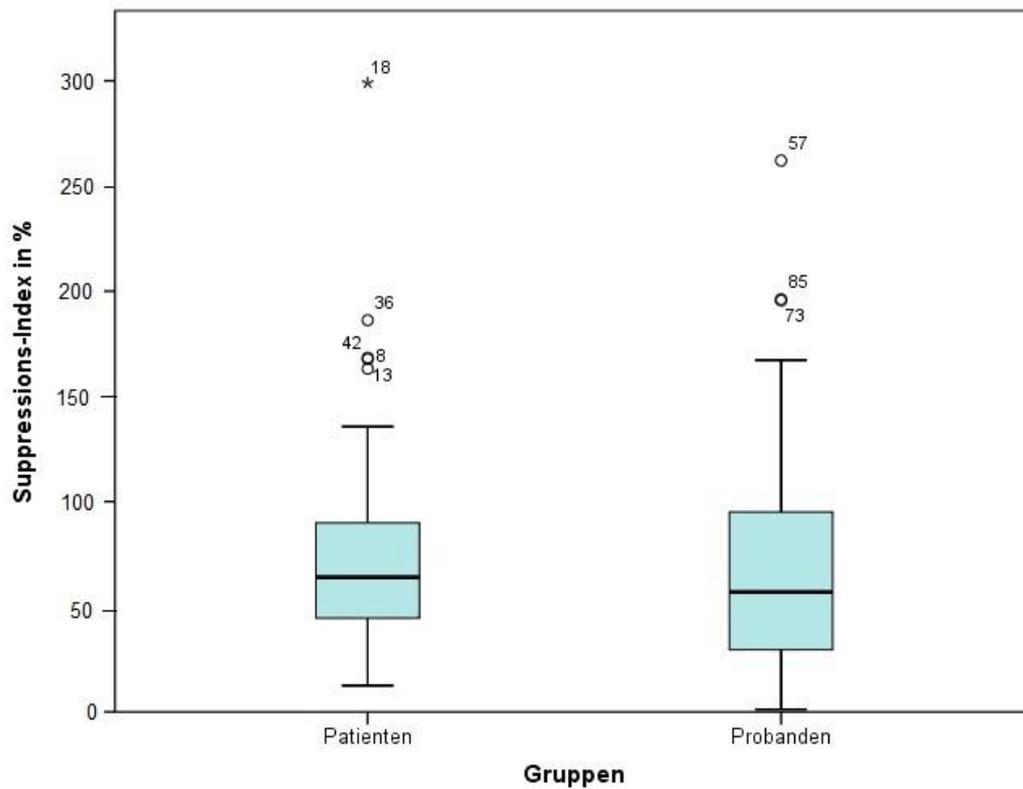


Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der berechneten Suppressions-Indices in Prozent (%) für die Patienten- und Probandengruppe. * = Extremwert, ○ = Ausreißer

Die S 2-Amplitudenwerte des Potenzials P 50 unterscheiden sich signifikant in den beiden Studiengruppen ($t = 3,08$; $df = 91$; $p = 0,03$). Die P 50-Amplitude der Patienten mit Panikstörung ist deutlich höher als die des gesunden Probandenkollektivs. In Abbildung 8 und 9 wird dieses Ergebnis nochmals dargestellt.

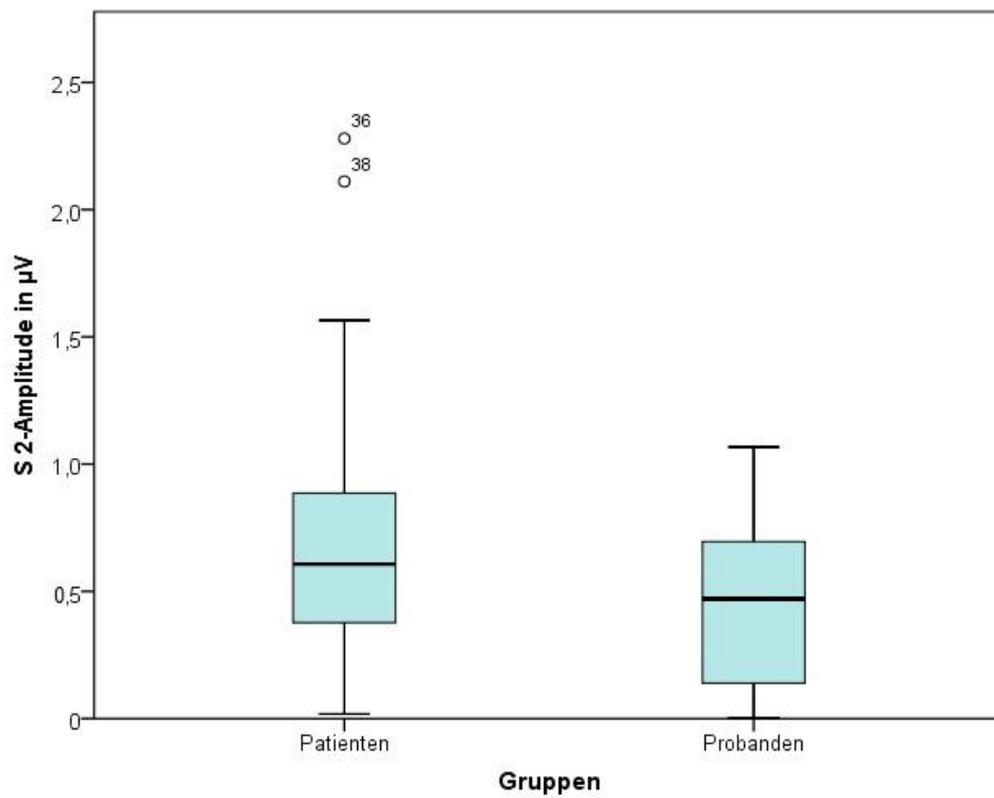


Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung der P 50-Amplitudenwerte des zweiten Stimulus in Mikrovolt (μV) für die Patienten- und Probandengruppe. \circ = Ausreißer

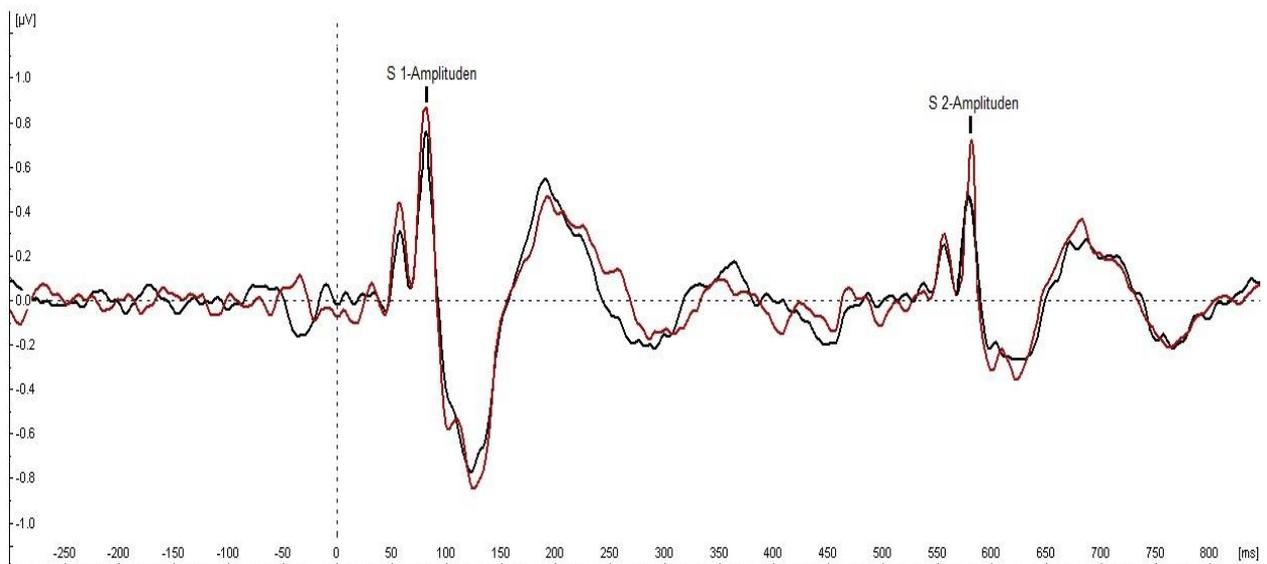


Abbildung 9: Grand-Average von Cz: Potenzial P 50 der Patienten (rot) und der gesunden Probanden (schwarz) zum Baseline-Zeitpunkt

5.2.1.2. Vergleich der Patientengruppen und Probanden im Studienverlauf

Wie in Tabelle 1 zur Stichprobenbeschreibung bereits dargestellt, stehen für die Verlaufsuntersuchungen zwischen den drei Studiengruppen die EEG-Daten von 39 Patienten und 41 Probanden zu zwei Untersuchungszeitpunkten zur Verfügung. In Tabelle 3 sind die Daten der Experimental- (n = 19) und Kontrollgruppe (n = 20) und des gesunden Probandenkollektivs (n = 41) aufgeführt. Für den Vergleich werden die Parameter Suppression-Index und S 2-Amplitude näher betrachtet.

Tabelle 3: Vergleich der P 50-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) und der gesunden Probanden zu den definierten Zeitpunkten B und P 2. Angabe des Suppressions-Index in Prozent (%) und der S 2-Amplitude in Mikrovolt (μV). *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung

		Suppressions-Index (S 2/S 1-Quotient) in %	S 2-Amplitude in μV
Experimentalgruppe	B	<i>M</i> = 69,89 (<i>SD</i> = 39,82)	<i>M</i> = 0,66 (<i>SD</i> = 0,39)
	P 2	<i>M</i> = 64,40 (<i>SD</i> = 43,57)	<i>M</i> = 0,48 (<i>SD</i> = 0,28)
Kontrollgruppe	B	<i>M</i> = 72,47 (<i>SD</i> = 46,98)	<i>M</i> = 0,82 (<i>SD</i> = 0,61)
	P 2	<i>M</i> = 68,47 (<i>SD</i> = 48,26)	<i>M</i> = 0,58 (<i>SD</i> = 0,59)
Probanden	B	<i>M</i> = 69,71 (<i>SD</i> = 57,89)	<i>M</i> = 0,46 (<i>SD</i> = 0,31)
	P 2	<i>M</i> = 88,95 (<i>SD</i> = 85,32)	<i>M</i> = 0,46 (<i>SD</i> = 0,30)

Die Varianzanalyse mit den zwei Zeitpunkten B und P 2 als Innersubjektfaktor und den drei Gruppen als Ausprägungen des Zwischensubjektfaktors beschreibt einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Zeit ($F(1; 77) = 6,365$; $p = 0,014$) für den Parameter S 2-Amplitude des Potentials P 50. Der Interaktionseffekt Zeit x Gruppe ist nicht signifikant ($F(2; 77) = 1,955$; $p = 0,149$). In Post-Hoc-Tests erfolgt die Überprüfung des signifikanten Haupteffekts zwischen den Zeitpunkten Baseline und P 2 in allen drei Studiengruppen.

In der Experimentalgruppe kann eine Abnahme der S 2-Amplitude beschrieben werden, die sich jedoch als nicht signifikant erweist ($t = 1,661$; $df = 18$; $p = 0,114$). Innerhalb der Kontrollgruppe zeigt sich eine marginal signifikante Abnahme der Amplitude ($t = 1,843$; $df = 19$; $p = 0,081$), die jedoch der Bonferroni-Korrektur und der damit einhergehenden Erniedrigung des Signifikanzniveaus auf $p = 0,017$ nicht standhält. Der Wert der S 2-Amplitude bleibt in der Probandengruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten stabil ($t = 0,092$; $df = 40$; $p = 0,927$). In Abbildung 10 werden die Veränderungen der Amplitudenwerte in den drei Studiengruppen dargestellt.

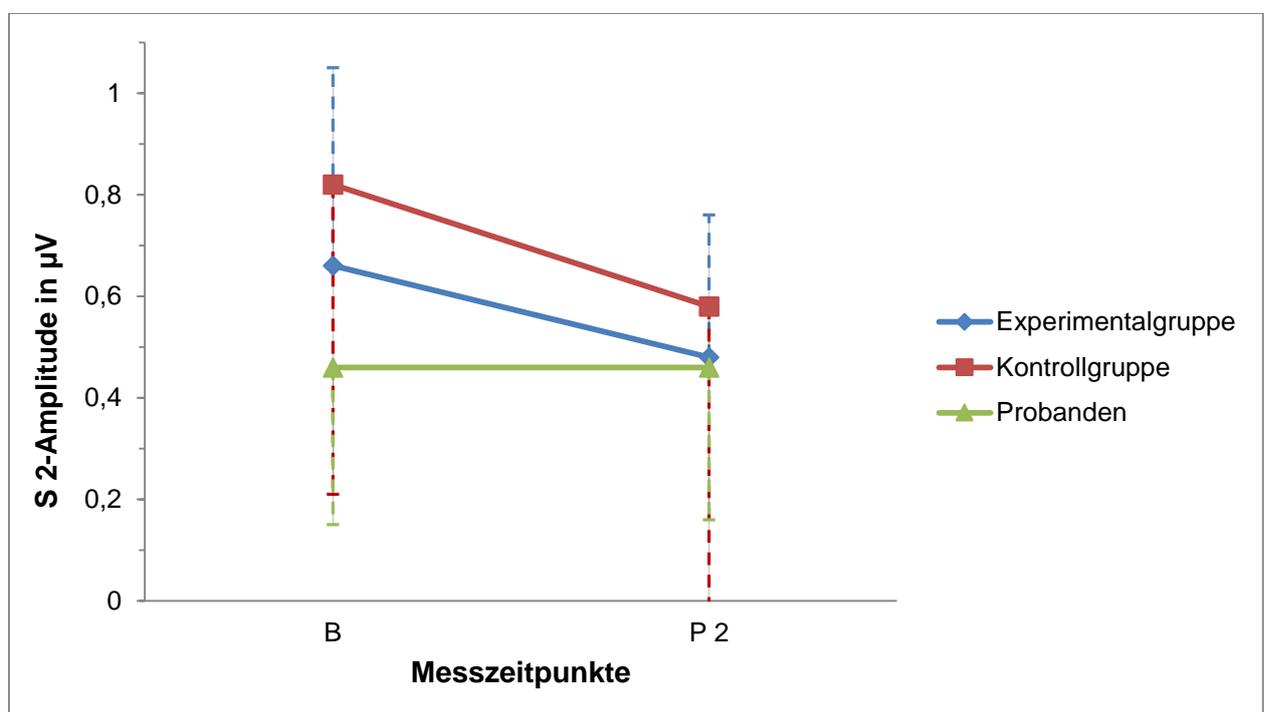


Abbildung 10: Darstellung der Veränderung der S 2-Amplitudenwerte des Potenzials P 50 zwischen den Messzeitpunkten B und P 2

Hinsichtlich des Suppressions-Index kann kein signifikanter Haupt- ($F(1; 77) = 0,154$; $p = 0,695$) oder Interaktionseffekt ($F(2; 77) = 1,184$; $p = 0,312$) dokumentiert werden. Für den Suppressions-Index kann in den Patientengruppen zur Verlaufsuntersuchung P 2 deskriptiv eine geringe Abnahme beschrieben werden. Gleichzeitig zeigt sich eine nicht-signifikante Zunahme des Index bei den gesunden Probanden (Abbildung 11).

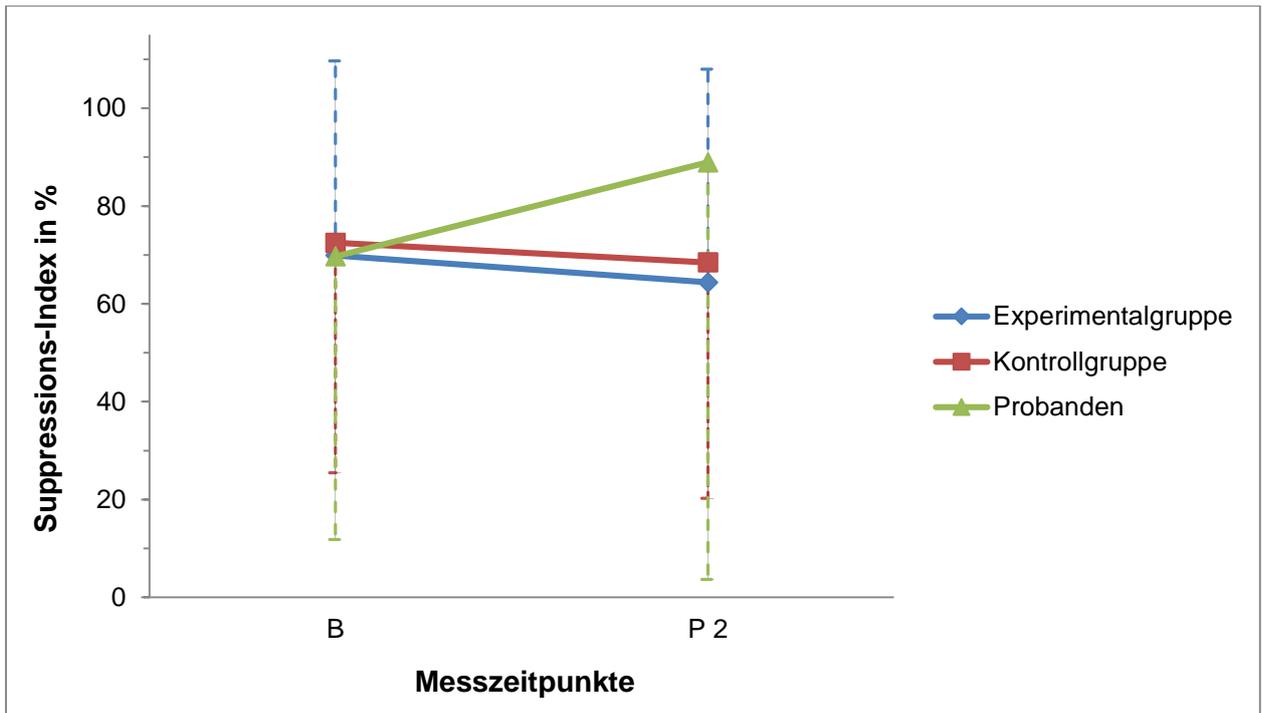


Abbildung 11: Darstellung der Veränderung des Suppressions-Index zwischen den Messzeitpunkten B und P 2

5.2.1.3. Vergleich der Patientengruppen im Studienverlauf

Für die Analyse des Langzeitvergleichs zwischen den beiden Patientengruppen stehen die P 50-Parameter zu vier Messzeitpunkten zur Verfügung. Die relevanten Werte für die Experimental- (n = 19) und Kontrollgruppe (n = 20) werden in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Vergleich der P 50-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) im Studienverlauf zu den definierten Untersuchungszeitpunkten B, P 1, P 2 und P 3. Angabe des Suppressions-Index in Prozent (%) und der S 2-Amplitude in Mikrovolt (μV). M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

		Suppressions-Index (S 2/S 1-Quotient) in %	S 2-Amplitude in μV
Experimentalgruppe	B	$M = 69,89$ ($SD = 39,82$)	$M = 0,66$ ($SD = 0,39$)
	P 1	$M = 106,26$ ($SD = 101,76$)	$M = 0,65$ ($SD = 0,34$)
	P 2	$M = 64,40$ ($SD = 43,57$)	$M = 0,48$ ($SD = 0,28$)
	P 3	$M = 69,18$ ($SD = 43,97$)	$M = 0,54$ ($SD = 0,37$)
Kontrollgruppe	B	$M = 72,47$ ($SD = 46,98$)	$M = 0,82$ ($SD = 0,61$)
	P 1	$M = 48,02$ ($SD = 44,19$)	$M = 0,52$ ($SD = 0,56$)
	P 2	$M = 68,47$ ($SD = 48,26$)	$M = 0,58$ ($SD = 0,59$)
	P 3	$M = 63,08$ ($SD = 49,04$)	$M = 0,54$ ($SD = 0,40$)

Eine Messwiederholungs-ANOVA mit den vier Untersuchungszeitpunkten B, P 1, P 2 und P 3 als Innersubjektfaktor und der beiden Patientengruppen als Zwischensubjektfaktor gibt Hinweis auf einen signifikanten Haupteffekt Zeit ($F(3; 111) = 2,686$; $p = 0,05$) in Bezug auf die S 2-Amplitude des Potentials P 50. Es kann jedoch kein Interaktionseffekt beschrieben werden ($F(3; 111) = 1,138$; $p = 0,337$). In Post-Hoc-Tests, die die Veränderung der Amplitudenwerte zwischen den Untersuchungszeitpunkten in den beiden Patientengruppen überprüfen, besteht jedoch in der Experimentalgruppe kein Hinweis auf Signifikanz. In der Kontrollgruppe zeigt sich für jede Verlaufsuntersuchung eine marginal signifikante Veränderung ausgehend vom Baseline-Zeitpunkt (B vs. P 1: $p = 0,068$; B vs. P 2: $p = 0,081$; B vs. P 3: $p = 0,061$).

Der Bonferroni-Korrektur und Senkung des Signifikanzniveaus auf 0,0042 halten diese Ergebnisse allerdings nicht stand. In Abbildung 12 und 14 kann die Abnahme der S 2-Amplitude über den Studienverlauf nachvollzogen werden.

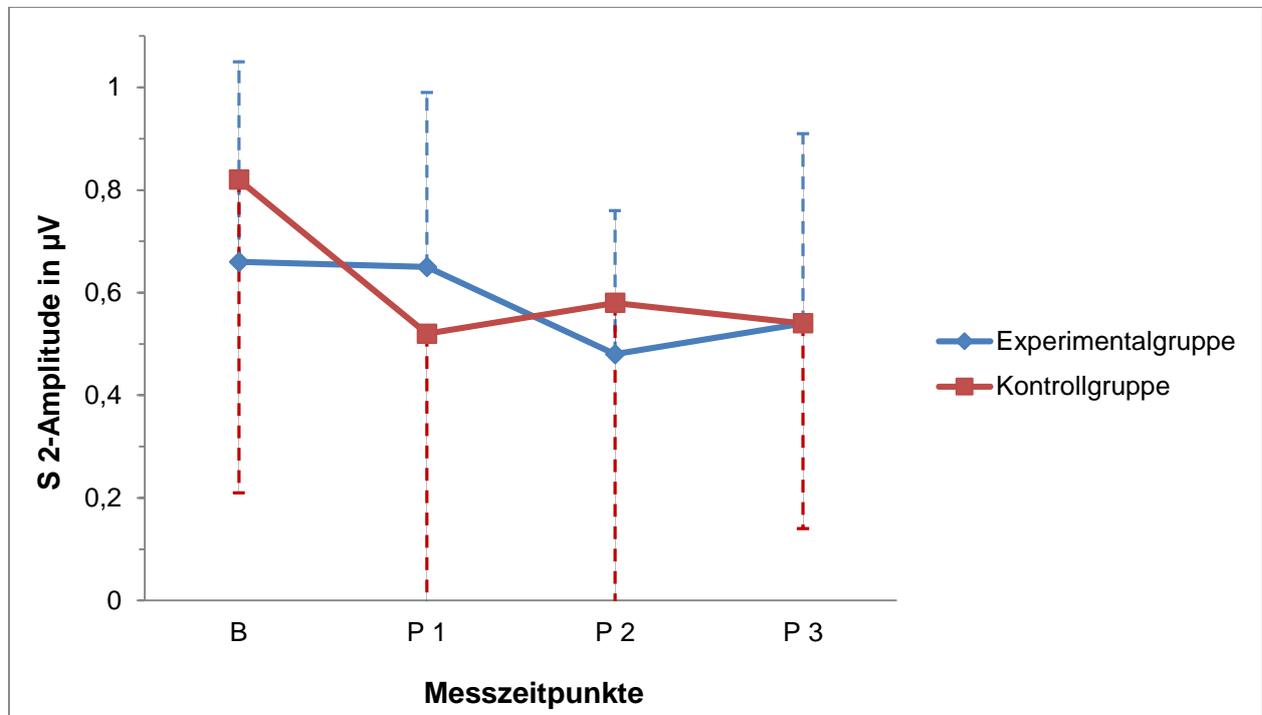


Abbildung 12: Darstellung der Veränderung der S 2-Amplitude in den Patientengruppen über den Studienverlauf

Für den Suppressions-Index kann kein signifikanter Haupteffekt Zeit beschrieben werden ($F(2,084; 77,109) = 0,478; p = 0,63$). Der Interaktionseffekt Zeit x Gruppe zeigt dagegen einen signifikanten Unterschied ($F(2,084; 77,109) = 3,922; p = 0,022$).

In Post-Hoc-Tests kann ein signifikanter Gruppenunterschied zum Zeitpunkt P 1 ($p = 0,031$), ein marginal signifikanter Unterschied in der Experimentalgruppe zwischen den Zeitpunkten P1 und P 2 ($p = 0,096$) und signifikante Veränderungen in der Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten B und P 1 ($p = 0,024$) sowie P 1 und P 2 ($p = 0,02$) beschrieben werden. Diese signifikanten Ergebnisse halten der Bonferroni-Korrektur und der mit ihr einhergehenden Reduktion des Signifikanzniveaus auf 0,00625 ebenfalls nicht stand. Wie in Abbildung 13 dargestellt, entwickeln sich die Suppressions-Indices ausgehend vom Studienbeginn in den beiden Interventionsgruppen höchst unterschiedlich. Während in der Experimentalgruppe eine

initiale Zunahme erfolgt, kann man in der Kontrollgruppe eine Abnahme des Index zum Zeitpunkt P 1 beschreiben. Zur zweiten Verlaufsuntersuchung gleichen sich die Suppressions-Indices jedoch wieder einander an und bleiben bis zum Katamnesezeitpunkt P 3 stabil.

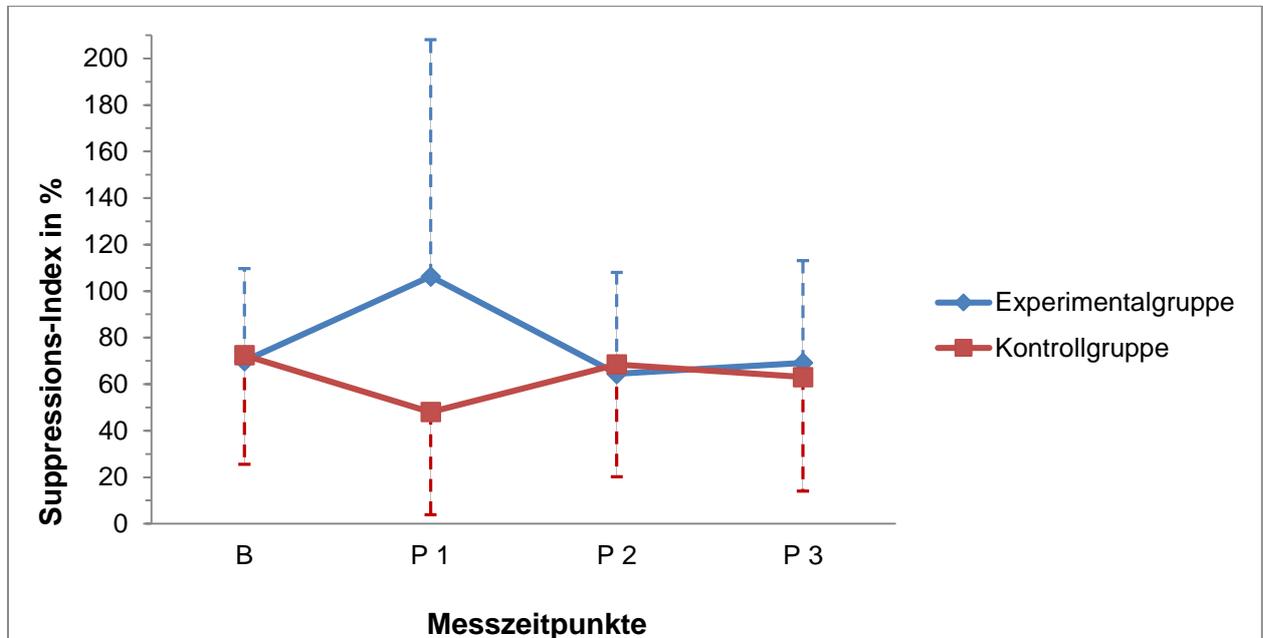


Abbildung 13: Darstellung der Veränderung des Suppressions-Index in den Patientengruppen über den Studienverlauf

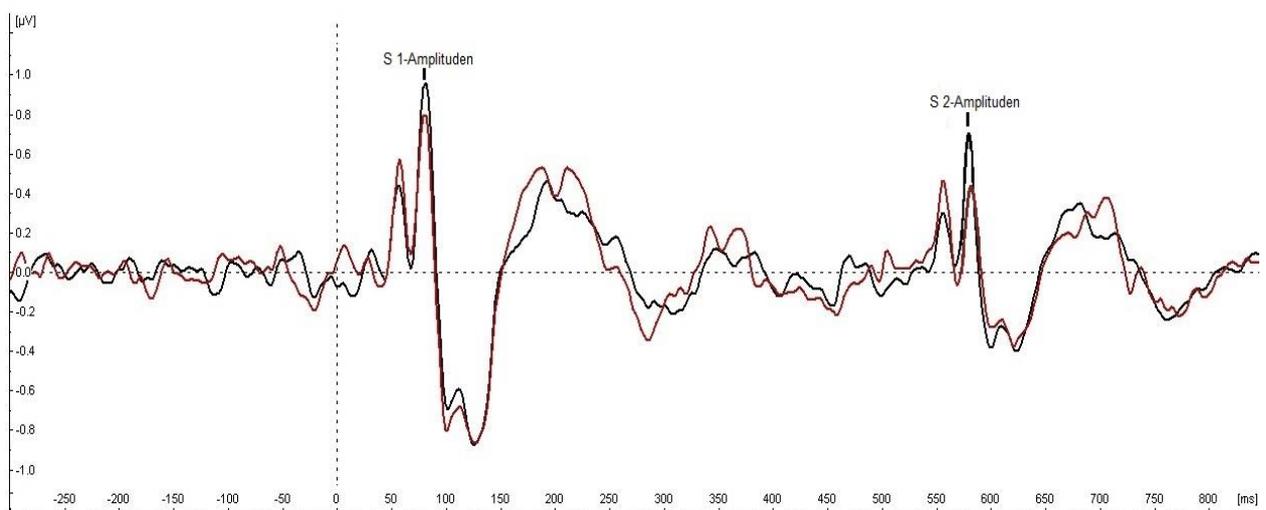


Abbildung 14: Grand-Average von Cz: Potenzial P 50 der Patienten zum Baseline- (schwarz) und Follow-up-Zeitpunkt (rot)

5.2.2. Das ereigniskorrelierte Potenzial P 300

5.2.2.1. Vergleich der Patienten und Probanden zu Studienbeginn

Zum Baseline-Zeitpunkt können die EEG-Daten des Patienten- ($n = 51$) und Probandenkollektivs ($n = 42$) miteinander verglichen werden. In Tabelle 5 sind die relevanten P 300-Parameter abzulesen.

Tabelle 5: Vergleich der P 300-Parameter der Patienten- und Probandengruppe zum Baseline-Zeitpunkt. Angabe der Latenz in Millisekunden (ms) und der Amplitude in Mikrovolt (μV). M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

	Latenz in ms	Amplitude in μV
Patienten	$M = 372,25$ ($SD = 67,52$)	$M = 7,62$ ($SD = 2,20$)
Gesunde Probanden	$M = 394,19$ ($SD = 68,15$)	$M = 7,68$ ($SD = 2,99$)

Die Latenzwerte des Potenzials P 300 unterscheiden sich in Patienten- und Probandenkollektiv nicht signifikant voneinander ($t = -1,55$; $df = 91$; $p = 0,12$). Deskriptiv kann jedoch eine verkürzte Latenz bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden beschrieben werden. Außerdem besteht in der Probandengruppe eine hohe Varianz hinsichtlich der Latenzwerte (Abbildung 15).

Der Vergleich der P 300-Amplituden zwischen den betrachteten Gruppen ergibt ebenfalls keine Signifikanz ($t = -0,11$; $df = 91$; $p = 0,91$). Deskriptiv kann ebenso keine Amplitudendifferenz zwischen Patienten- und Probandenkollektiv beschrieben werden. In Abbildung 16 werden die Potenzialverläufe der beiden Studiengruppen zum Baseline-Zeitpunkt veranschaulicht.

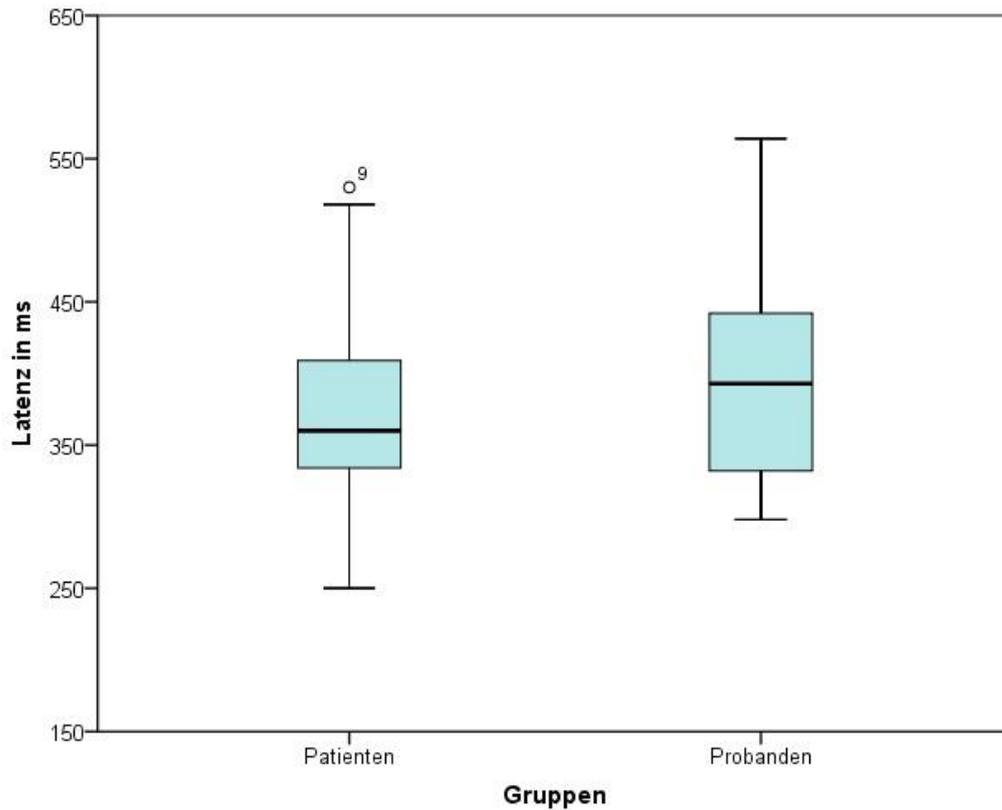


Abbildung 15: Boxplot zur Darstellung der P 300-Latenzwerte in Millisekunden (ms) für die Patienten- und Probandengruppe. ○ = Ausreißer

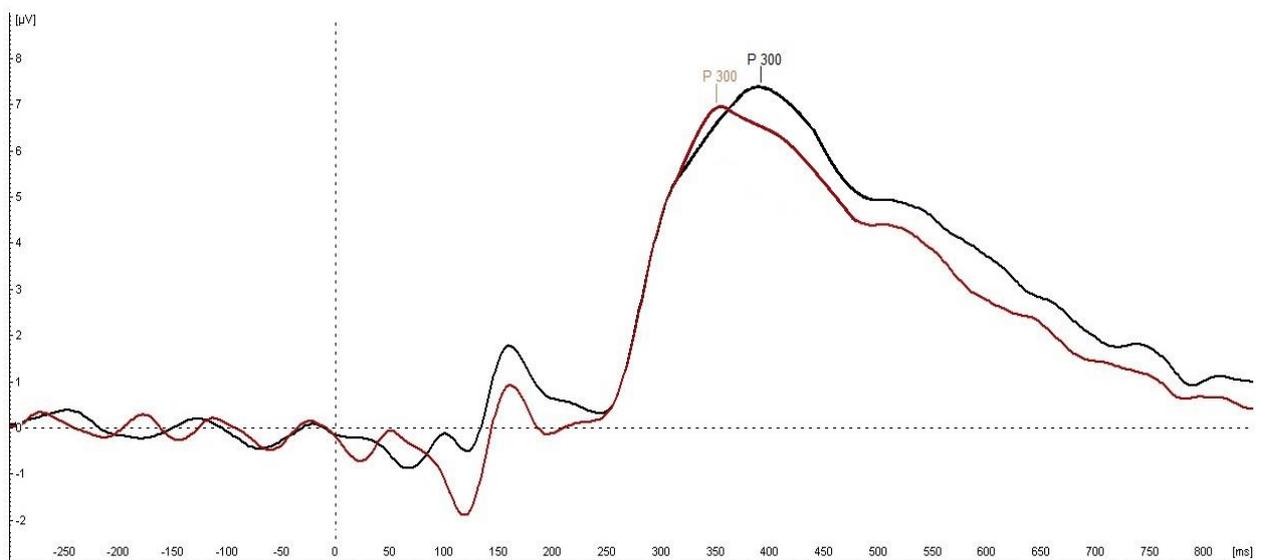


Abbildung 16: Grand-Average von Pz: Potenzial P 300 der Patienten (rot) und der gesunden Probanden (schwarz) zum Baseline-Zeitpunkt

5.2.2.2. Vergleich der Patientengruppen und Probanden im Studienverlauf

In Tabelle 6 werden die P 300-Parameter der Experimental- (n = 19) und Kontrollgruppe (n = 20) und des gesunden Probandenkollektivs (n = 41) im Studienverlauf zu den definierten Untersuchungszeitpunkten B und P 2 einander gegenübergestellt.

Tabelle 6: Vergleich der P 300-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) und der gesunden Probanden zu den Zeitpunkten B und P 2. Angabe der Latenz in Millisekunden (ms) und der Amplitude in Mikrovolt (μV). M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

		Latenz in ms	Amplitude in μV
Experimentalgruppe	B	$M = 375,74$ ($SD = 66,98$)	$M = 7,69$ ($SD = 1,93$)
	P 2	$M = 376,32$ ($SD = 60,95$)	$M = 7,79$ ($SD = 2,37$)
Kontrollgruppe	B	$M = 365,1$ ($SD = 74,93$)	$M = 6,93$ ($SD = 2,48$)
	P 2	$M = 370,8$ ($SD = 73,10$)	$M = 6,82$ ($SD = 2,84$)
Probanden	B	$M = 395,85$ ($SD = 68,12$)	$M = 7,66$ ($SD = 3,03$)
	P 2	$M = 363,80$ ($SD = 64,74$)	$M = 7,07$ ($SD = 3,03$)

Die Varianzanalyse mit den Untersuchungszeitpunkten B und P 2 als Innersubjektfaktor und den drei Studiengruppen als Zwischensubjektfaktor ergibt keine Signifikanz für den Haupteffekt Zeit ($F(1; 77) = 0,913$; $p = 0,342$) für die P300-Latenz. Der Effekt Zeit x Gruppe ist ebenfalls nicht signifikant ($F(2; 77) = 2,191$; $p = 0,119$). Deskriptiv kann beschrieben werden, dass die Latenzen zwischen den Messzeitpunkten B und P 2 in den Patientengruppen annähernd gleich bleiben, während in der Probandengruppe eine Abnahme der Latenz erfolgt. In Abbildung 17 sind die Veränderungen der P 300-Latenz innerhalb der Studiengruppen zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

Es gibt weiterhin keinen Hinweis auf signifikante Haupt- ($F(1; 77) = 0,480$; $p = 0,491$) oder Interaktionseffekte ($F(2; 77) = 0,602$; $p = 0,550$) in Bezug auf den Parameter

P 300-Amplitude. Die Amplitudenwerte bleiben in den beiden Patientengruppen zwischen den Untersuchungszeitpunkten stabil, während innerhalb des Probandenkollektivs eine geringfügige Abnahme der Amplitude beschrieben werden kann (Abbildung 18).

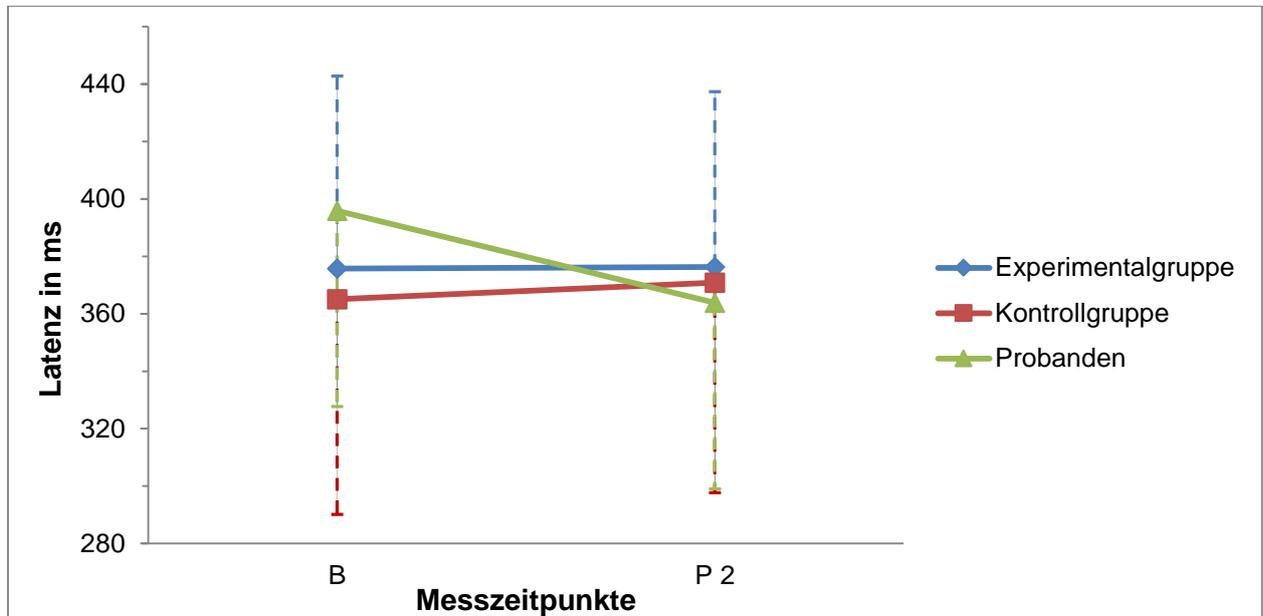


Abbildung 17: Darstellung der Veränderung der P 300-Latenzen zwischen den Messzeitpunkten B und P 2

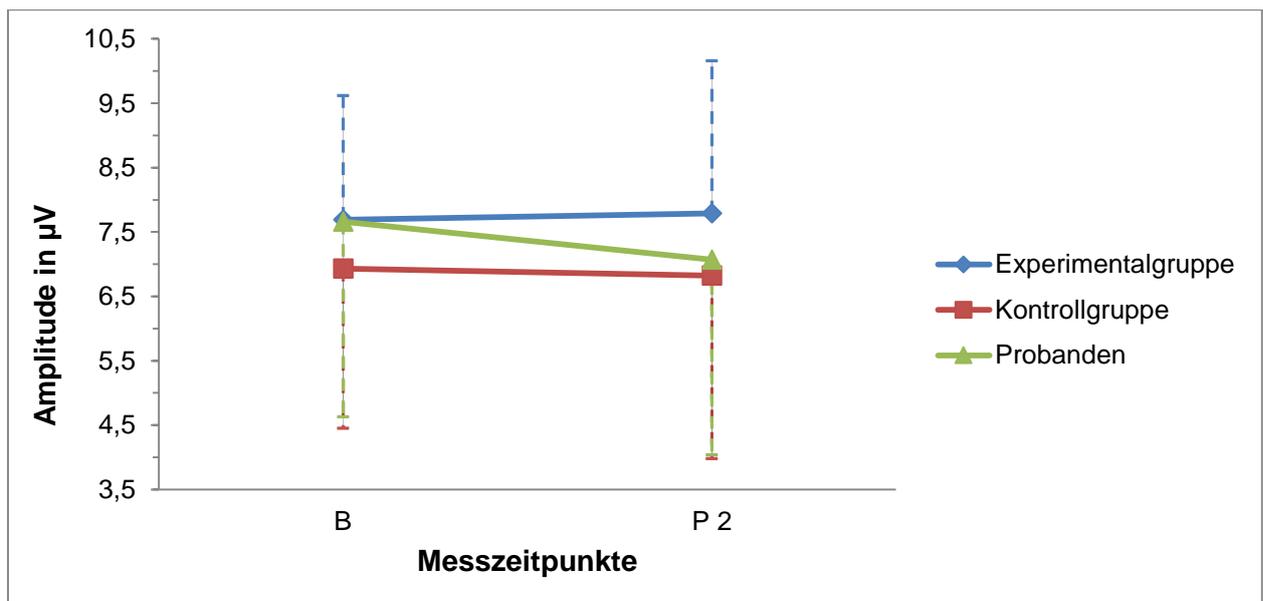


Abbildung 18: Darstellung der Veränderung der Amplitudenwerte des Potenzials P 300 zwischen den Messzeitpunkten B und P 2

5.2.2.3. Vergleich der Patientengruppen im Studienverlauf

Die relevanten Parameter des Potenzials P 300 der Experimental- (n = 19) und Kontrollgruppe (n = 22) zu den vier definierten Untersuchungszeitpunkten können in Tabelle 7 abgelesen werden.

Tabelle 7: Vergleich der P 300-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) im Studienverlauf zu den definierten Untersuchungszeitpunkten B, P 1, P 2 und P 3. Angabe der Latenz in Millisekunden (ms) und der Amplitude in Mikrovolt (μ V). *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung

		Latenz in ms	Amplitude in μ V
Experimentalgruppe	B	<i>M</i> = 375,74 (<i>SD</i> = 66,98)	<i>M</i> = 7,69 (<i>SD</i> = 1,93)
	P 1	<i>M</i> = 384,63 (<i>SD</i> = 79,84)	<i>M</i> = 7,53 (<i>SD</i> = 2,30)
	P 2	<i>M</i> = 376,32 (<i>SD</i> = 60,95)	<i>M</i> = 7,79 (<i>SD</i> = 2,37)
	P 3	<i>M</i> = 419,79 (<i>SD</i> = 98,00)	<i>M</i> = 7,24 (<i>SD</i> = 2,61)
Kontrollgruppe	B	<i>M</i> = 365,1 (<i>SD</i> = 74,93)	<i>M</i> = 6,93 (<i>SD</i> = 2,48)
	P 1	<i>M</i> = 358,4 (<i>SD</i> = 68,63)	<i>M</i> = 6,82 (<i>SD</i> = 2,44)
	P 2	<i>M</i> = 370,8 (<i>SD</i> = 73,10)	<i>M</i> = 6,82 (<i>SD</i> = 2,84)
	P 3	<i>M</i> = 422,3 (<i>SD</i> = 93,40)	<i>M</i> = 6,45 (<i>SD</i> = 2,89)

Die Messwiederholungs-ANOVA mit den vier Untersuchungszeitpunkten als Innersubjektfaktor und den beiden Patientengruppen als Zwischensubjektfaktor beschreibt einen signifikanten Haupteffekt Zeit bezüglich der P 300-Latenz ($F(2,419; 89,506) = 6,263; p = 0,002$). Der Effekt Zeit x Gruppe ist nicht signifikant ($F(2,419; 89,506) = 0,379; p = 0,725$).

In Post-Hoc-Tests zeigt sich eine signifikante Zunahme der Latenz in der Experimentalgruppe zwischen den Messzeitpunkten B und P 3 ($p = 0,048$) sowie P 2 und P 3 ($p = 0,013$). Innerhalb der Kontrollgruppe besteht ebenfalls eine signifikante Zunahme zwischen den Messzeitpunkten B und P 3 ($p = 0,025$), P 1 und P 3 ($p = 0,028$) sowie P 2 und P 3 ($p = 0,015$). Der Bonferroni-Korrektur und damit

einhergehender Reduktion des Signifikanzniveaus auf 0,0042 halten diese Ergebnisse jedoch nicht stand. Die Verlängerung der P 300-Latenz im Studienverlauf wird in Abbildung 19 dargestellt.

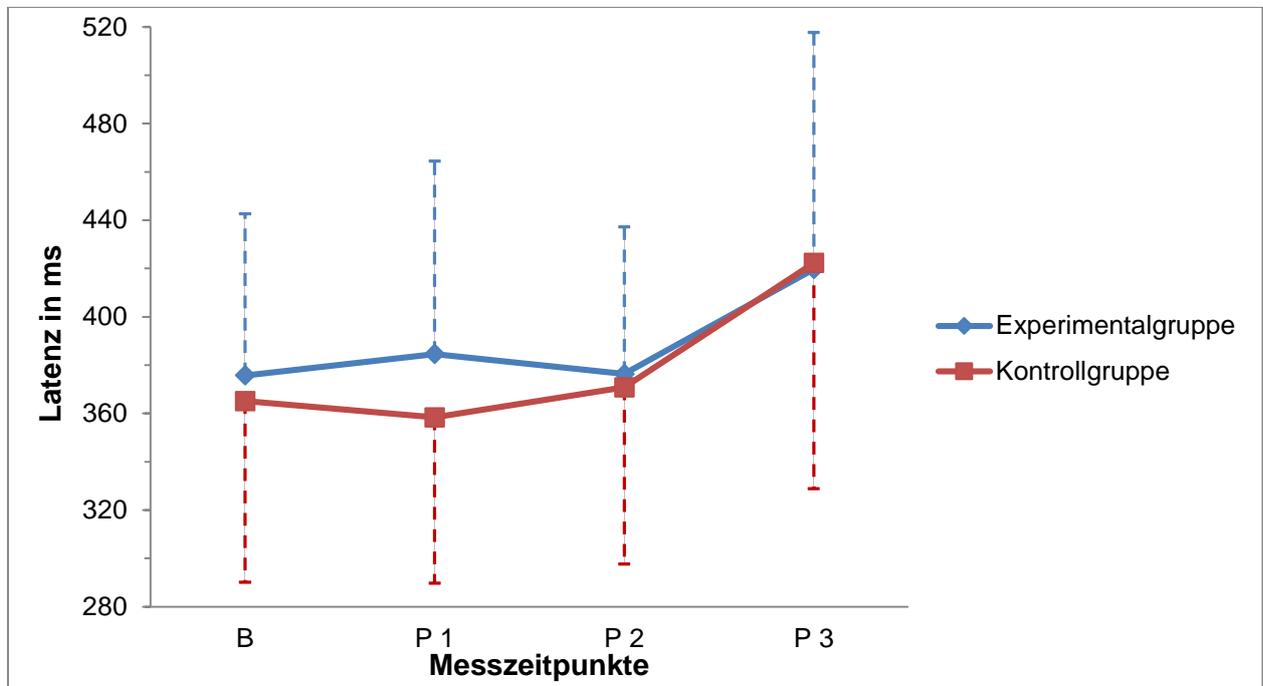


Abbildung 19: Darstellung der Veränderung der P 300-Latenz in den Patientengruppen über den Studienverlauf

Es gibt keinen Hinweis auf signifikante Haupt- ($F(2,295; 84,921) = 0,815; p = 0,461$) oder Interaktionseffekte ($F(2,295; 84,921) = 0,051; p = 0,965$) in Bezug auf den Parameter P 300-Amplitude. In Abbildung 20 kann eine geringe Abnahme der Amplitudenwerte über den Studienverlauf in beiden Patientengruppen beschrieben werden.

Das gemittelte Potenzial P 300 des Patientenkollektivs zu Studienbeginn und zum Katamnesezeitpunkt wird nochmals in Abbildung 21 dargestellt. Hierbei zeigen sich nochmals die Verlängerung der Latenz und die Reduktion der Amplitude zwischen den Zeitpunkten B und P 3.

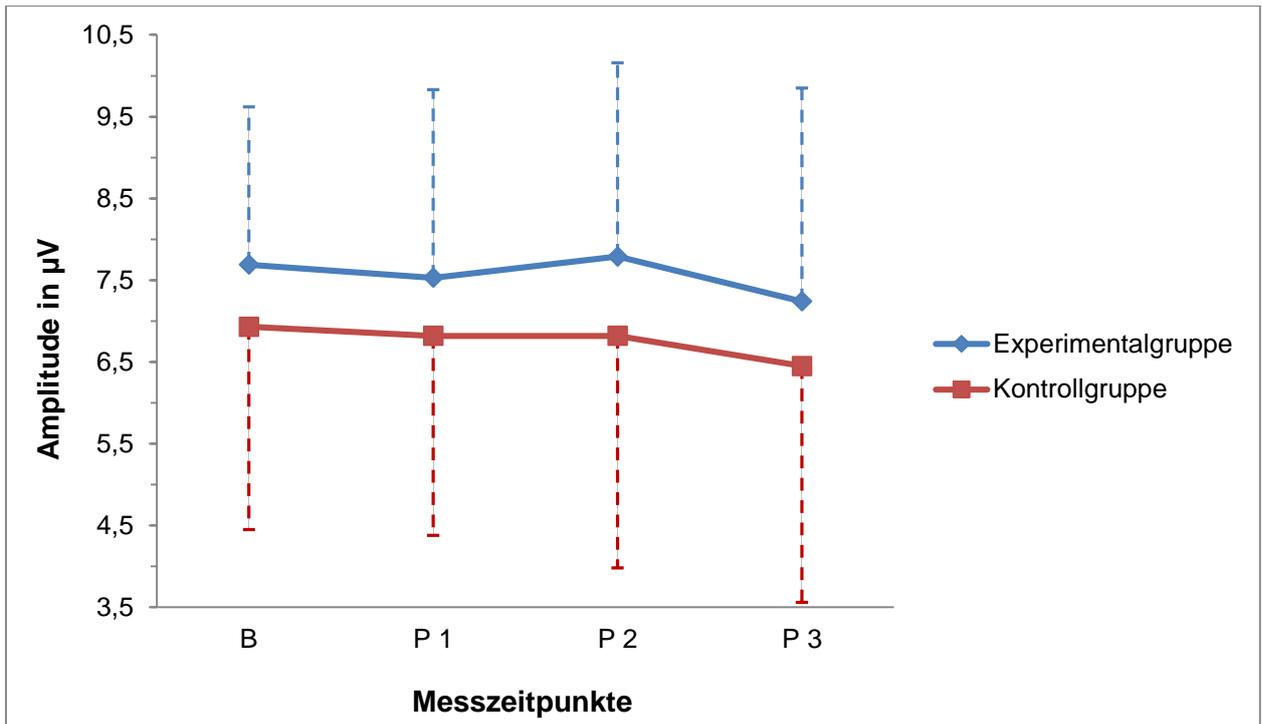


Abbildung 20: Darstellung der Veränderung der P 300-Amplitude in den Patientengruppen über den Studienverlauf

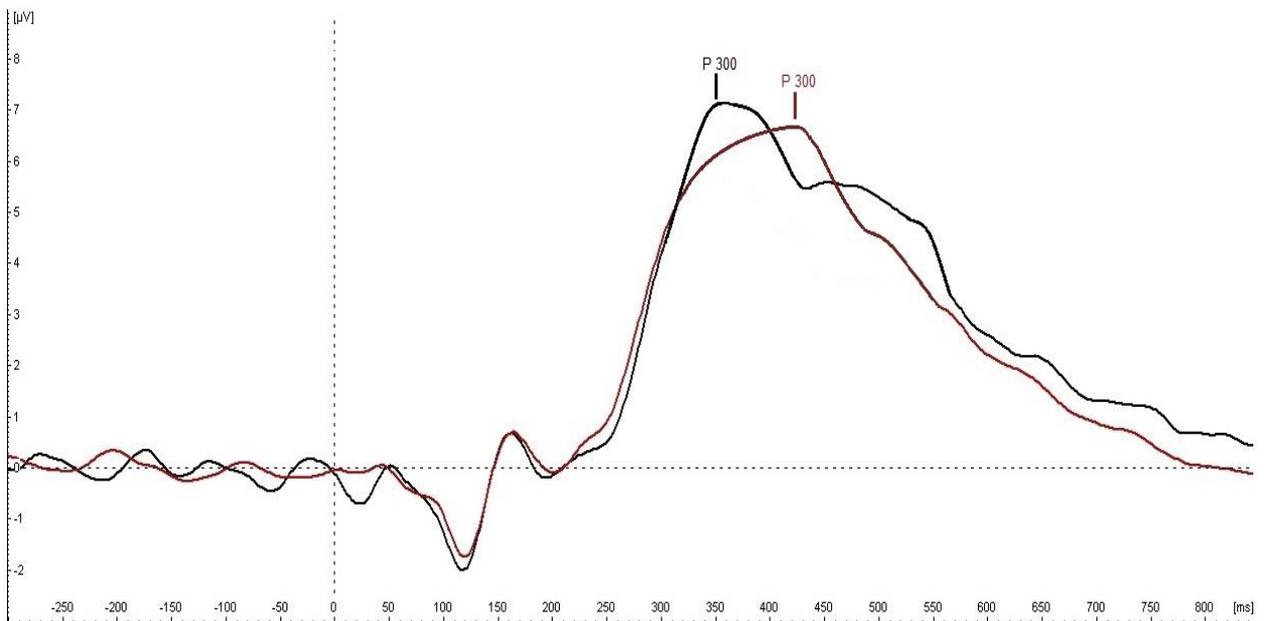


Abbildung 21: Grand-Average von Pz: Potenzial P 300 der Patienten zum Baseline- (schwarz) und Follow-up-Zeitpunkt (rot)

6. Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Arbeit in der Reihenfolge der aufgestellten Hypothesen dargestellt und mit den Resultaten anderer Studien verglichen. Anschließend werden die möglichen Studienlimitationen diskutiert und zum Abschluss Nutzen und Implikationen dieser Arbeit dargestellt.

6.1. Hypothese 1

In Hypothese 1 wurde angenommen, dass bei Patienten mit Panikstörung die P 50-Suppression zu Studienbeginn im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erniedrigt ist. Dieses Defizit im „sensory gating“ bei der Panikstörung sollte durch eine erhöhte S 2-Amplitude und einen erhöhten Suppressions-Index nachgewiesen werden.

Die Untersuchung der P50-Parameter ergab eine signifikant höhere Amplitude und einen deskriptiv erhöhten Suppressions-Index bei den Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die Annahme eines Defizits in der frühen Informationsverarbeitung wird so gestützt und die Hypothese kann positiv beantwortet werden.

Bisherige Ergebnisse von Ghisolfi et al. von 2006 [80], die bereits eine erhöhte S 2-Amplitude und einen erhöhten Suppressions-Index bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschrieben, konnten mit unserer Untersuchung bestätigt werden.

Der Suppressions-Index und die S 2-Amplitude spiegeln die Fähigkeit irrelevante und redundante Reize herauszufiltern, wieder. Diese zentrale inhibitorische Komponente wird bei der Panikstörung als herabgesetzt angenommen. Das bedeutet für die Betroffenen ein erhöhtes Risiko für eine Reizüberflutung, was wiederum die Bereitschaft für die Entstehung einer Panikattacke erklären könnte. Die Veränderung der P 50-Parameter bei den Patienten mit Panikstörung lässt die Möglichkeit einer Verwendung als zusätzliches Charakteristikum der Erkrankung erwähnen.

Der deutliche Unterschied der S 2-Amplitude zwischen der Patienten- und der Probandengruppe weist auf eine mögliche Identifizierung als Indikator für die

Panikstörung hin. Vorausgegangene Studien beschrieben jedoch ebenfalls eine erhöhte zweite P 50-Amplitude bei schizophrenen Krankheitsbildern [102], sodass die S 2-Amplitude des Potentials P 50 als spezifischer Indikator keinen Einsatz finden kann. Der Parameter könnte jedoch als unspezifisches Kriterium für eine psychiatrische Erkrankung mit Defiziten in der zentralen Informationsverarbeitung dienen.

Einer Verwendung des Suppressions-Index als Indikator für eine Panikstörung muss ebenfalls widersprochen werden, da ein erhöhter Index ebenso bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern berichtet werden konnte [74,92,94-98]. Weiterhin ist der Unterschied des Quotienten in der vorliegenden Arbeit zu Studienbeginn zwischen Patienten- und Probandengruppe nicht signifikant, sodass der Suppressions-Index als alleiniges Kriterium für ein Defizit in der Informationsverarbeitung ebenso nicht eingesetzt werden kann.

6.2. Hypothese 2

In Hypothese 2 wurde angenommen, dass Latenz und Amplitude der P 300 zum Baseline-Zeitpunkt in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Probandengruppe signifikant verändert sind. Eine reduzierte Amplitude sowie eine verkürzte Latenz bei den Patienten mit Panikstörung sollen die angenommene Störung der Informationsverarbeitung nachweisen.

Die Untersuchung der P 300-Parameter ergab keinen Unterschied der Amplitudenwerte zwischen Patienten und gesunden Probanden. Es konnte nur eine deskriptiv verkürzte P 300-Latenz bei den Patienten mit Panikstörung nachgewiesen werden. Hypothese 2 kann folglich nicht bestätigt werden.

Bisherige Studien liefern konträre Daten zur Ausprägung der P 300-Parameter. So können bisherige Ergebnisse einer verkürzten Latenz bei Patienten mit Panikstörung [82,110] und Hinweise auf den fehlenden Einfluss auf die Amplitude bestätigt werden [83]. Die Annahme einer erniedrigten P 300-Amplitude bei Patienten mit Panikstörung, wie sie in vorausgegangenen Arbeiten beschrieben wurde, kann nicht unterstützt werden [79,109,130]. Ebenso widersprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Resultaten früherer Studien, die eine verlängerte Latenz bei

der Panikstörung im Vergleich zu gesunden Probanden berichteten [1,76,80,125]. Eine Veränderung der P 300-Parameter kann auch innerhalb weiterer psychiatrischer Krankheitsbilder wie der Schizophrenie beschrieben werden, sodass sie lediglich Hinweis auf eine Störung zentralnervöser Prozesse geben können [108,131].

Der Verlauf des Potenzials P 300 spiegelt den Prozess der Reizbewertung wieder, die bei der Panikstörung als gestört angenommen wird. Eine verkürzte Latenz stellt somit möglicherweise eine beschleunigte Reizdiskrimination dar, sodass auch unbedrohliche Umweltreize als gefährlich bewertet werden und zu einer übereilten und überspitzten Angstreaktion führen. Betroffene könnten daher eine erhöhte Bereitschaft zur Entwicklung von Panikattacken aufweisen.

Die Verwendung der P 300-Parameter als valide Indikatoren für eine Panikstörung ist aufgrund der uneinheitlichen Befunde zu der Ausprägung der Parameter nicht möglich. Eine alleinige Betrachtung der Resultate dieser Arbeit ließe aufgrund des deutlichen Unterschieds zwischen Patienten- und Probandengruppe den Einsatz der P 300-Latenz als Kriterium für Defizite in der zentralnervösen Informationsverarbeitung annehmen. Die P 300-Amplitude scheint jedoch weder als Indikator für eine Panikstörung noch für eine Störung der Informationsverarbeitung Verwendung zu finden.

6.3. Hypothese 3

In Hypothese 3 wurde angenommen, dass die Messwerte der ereigniskorrelierten Potenziale in der gesunden Probandengruppe über die Verlaufsuntersuchung stabil bleiben, sodass eine hohe Test-Retest-Qualität der elektrophysiologischen Parameter zugrundegelegt werden kann.

S 2-Amplitude: Die Werte der S 2-Amplitude bleiben zwischen den Messungen stabil, sodass eine hohe Reliabilität dieses Parameters angenommen werden kann.

Suppressions-Index: Es konnte bei den gesunden Probanden eine hohe Varianz der Werte des Suppressions-Index sowie eine Erhöhung des Quotienten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt beschrieben werden, sodass die Test-Retest-Qualität des Index gering erscheint.

P 300-Latenz: Die Beobachtung dieser Arbeit, dass innerhalb der gesunden Studiengruppe eine Abnahme der P 300-Latenz bei den gesunden Probanden zwischen den Messzeitpunkten auftritt, gibt Hinweis auf eine mangelhafte Test-Retest-Qualität der P 300-Latenz. Diese Annahme wird unterstützt durch die beschriebene hohe Varianz der Latenzwerte innerhalb der gesunden Kontrollgruppe.

P 300-Amplitude: Die Werte der P 300-Amplitude in der Probandengruppe bleiben über die Untersuchungen stabil, sodass eine hohe Reliabilität der Ergebnisse angenommen werden kann.

In Anbetracht dieser Ergebnisse kann für die Parameter S 2-Amplitude und P 300-Amplitude eine hohe Test-Retest-Qualität bei den gesunden Probanden beschrieben werden und Hypothese 3 somit teilweise positiv beantwortet werden. Der Suppressions-Index und die P 300-Latenz zeigen jedoch zwischen den Messzeitpunkten B und P 2 eine Veränderung. Diese Veränderungen der Parameter können aufgrund des langen Intervalls von acht Wochen zwischen den Untersuchungen nicht auf eine Habituation an die Untersuchungsaufgaben zurückgeführt werden. Daher muss von einer geringen Reliabilität ausgegangen werden.

Vorausgegangene Studien ergaben ebenfalls eine geringe Stabilität der Werte des Suppressions-Index [129,132,133]. Dalecki und Kollegen konnten 2011 den Suppressions-Index hingegen als sehr zuverlässig einstufen [134]. Außerdem berichteten sie wie Boutros 1991 von der guten Reliabilität der S 2-Amplitude [133,134]. Verschiedene Arbeiten berichten von einer hohen Test-Retest-Qualität der P 300-Parameter [135,136]. Eine weitere Studie konnte nur für die P 300-Amplitude eine hohe Reliabilität nachweisen [137]. Hall und Kollegen beschrieben 2006 ebenfalls eine hohe Zuverlässigkeit der Testung der beiden P 300-Parameter und entgegen der Ergebnisse anderer Studien ebenso für den Suppressions-Index des Potenzials P 50 [138].

Zusammenfassend bestehen im Hinblick auf die Reliabilität des Suppressionsindex des Potenzials P 50 und der P 300-Latenz derzeit konträre Ergebnisse, sodass die Verwendung dieser elektrophysiologischen Messungen als Verlaufsparemeter nur teilweise empfohlen werden kann. Die S 2- und P 300-Amplituden hingegen wurden in verschiedenen Arbeiten als zuverlässige Parameter identifiziert und eignen sich demnach sehr gut als Verlaufsparemeter.

6.4. Hypothese 4

In Hypothese 4 wurde angenommen, dass während der Therapie in den beiden Patientengruppen signifikante Veränderungen der ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 auftreten, die eine Besserung der zentralen Informationsverarbeitung bedeuten. Diese Besserung wird durch das Angleichen der Potenziale an die Werte der gesunden Probanden definiert.

Die Verlaufsuntersuchungen der P 50-Parameter zeigen in beiden Interventionsgruppen eine signifikante Abnahme der S 2-Amplitude über den Studienverlauf. Zum Katamnesezeitpunkt hat sich der Amplitudenwert der Patienten an den Mittelwert der Probanden angeglichen (Patienten: 0,54 μ V vs. Probanden: 0,46 μ V).

Die Werte der Suppressions-Indices bleiben bis auf eine extreme gegenläufige Ausprägung zum Zeitpunkt P 1 in den Patientengruppen stabil, sodass eine relevante Angleichung an die gesunde Kontrollgruppe über den Therapieverlauf ausgeschlossen werden kann.

Die Verlaufsuntersuchungen der P 300-Parameter zeigen in beiden Patientengruppen eine signifikante Zunahme der P 300-Latenz über den Studienverlauf. Zum Katamnesezeitpunkt hat sich die Latenz des Patientenkollektivs sogar über den Mittelwert der Probandenmessungen hinaus verlängert (Patienten: 421,05 ms vs. Probanden: 379,83 ms).

Die P 300-Amplitude der Patientengruppen zeigt über den Studienverlauf eine geringe Abnahme auf durchschnittlich 6,85 μ V zum Katamnesezeitpunkt, was eine Angleichung über den Mittelwert der Probandenmessungen von 7,37 μ V hinaus bedeutet. Da sich die Amplitudenwerte zu Studienbeginn jedoch kaum voneinander unterscheiden, kann die Annahme der Angleichung an die Probanden nicht unterstützt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse kann Hypothese 4 nur teilweise bestätigt werden.

Die Werte der S 2-Amplitude des Potentials P 50 und der P 300-Latenz weisen in den Patientengruppen signifikante Veränderungen über den Therapieverlauf auf. Die Abnahme der S 2-Amplitude und die Verlängerung der P 300-Latenz bei den Patienten mit Panikstörung und die damit einhergehende Angleichung an die Werte der gesunden Probanden bestätigt die Annahme der Besserung der Informationsverarbeitung

während der durchgeführten Therapie. Die geringe Abnahme der P 300-Amplitude über die Verlaufsuntersuchungen gibt Hinweis auf eine Besserung der Informationsverarbeitung. Eine Angleichung an die Amplitudenwerte der gesunden Kontrollgruppe kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine Angleichung des Suppressions-Index kann ebenfalls aufgrund der über den Verlauf stabil bleibenden Werte nicht beschrieben werden.

Vorausgegangene Studien konnten den Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie bei Patienten mit Panikstörung mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie [116] und der Positronenemissionstomographie [139,140] durch Veränderungen neuronaler Korrelate des „Angstnetzwerks“ im Behandlungsverlauf bestätigen. Arbeiten zu elektrophysiologischen Untersuchungen im Therapieverlauf der Panikstörung und zum Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie bei psychiatrischen Erkrankungen fehlen derzeit.

6.5. Hypothese 5

In Hypothese 5 wurde angenommen, dass innerhalb der Patientengruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe hinsichtlich Wirkeintritt, Effektstärke und Stabilität des Therapieerfolges besteht.

Der Vergleich der Verlaufsuntersuchungen der beiden Patientengruppen ergibt für die S 2-Amplitude eine rasche Abnahme innerhalb der Kontrollgruppe bis zum Zeitpunkt P 1 und anschließend eine Stabilität der Amplitudenwerte bis zum Katamnesezeitpunkt. In der Experimentalgruppe nimmt die S 2-Amplitude langsam ab bis zum Untersuchungszeitpunkt P 2 und bleibt dann stabil. Die Amplitudenwerte der beiden Gruppen sind zu Studienabschluss gleich.

Für die Suppressions-Indices ergeben sich zum Zeitpunkt P 1 stark gegenläufige Veränderungen, sodass ein signifikanter Interaktionseffekt dokumentiert werden konnte. Dieses signifikante Ergebnis wird in dem Abschnitt 6.6. Studienlimitationen diskutiert. Abgesehen von den Werten zu P 1 bleiben die Suppressions-Indices über den Studienverlauf in beiden Interventionsgruppen auf gleichem Niveau stabil.

Die Betrachtung der Verlaufsuntersuchungen ergibt für die P 300-Latenz eine kontinuierliche und signifikante Verlängerung der Latenz in beiden Patientengruppen. Zum Follow-up-Zeitpunkt zeigen sich gleiche Latenzwerte in beiden Interventionsgruppen.

Die P 300-Amplitude nimmt bis zum Zeitpunkt P 1 geringfügig ab und steigt zu P 2 in beiden Patientengruppen nochmals unerheblich an. Zum Katamnesezeitpunkt erfolgt eine wiederholte und gleichförmige Abnahme der Amplitudenwerte in den Interventionsgruppen. In der Kontrollgruppe zeigen sich zu Studienbeginn und somit auch zu Studienabschluss minimal geringere P 300-Amplituden als in der Experimentalgruppe.

Zusammenfassend zeigen sich über den Beobachtungszeitraum keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter zwischen den Interventionsgruppen, sodass für die Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und Ausdauertrainingsprogramm gegenüber dem Kontrollprogramm keine Überlegenheit hinsichtlich der Besserung der zentralen Informationsverarbeitung nachgewiesen werden kann. Hypothese 5 muss somit verworfen werden.

Die beschriebenen Veränderungen der ereigniskorrelierten Potenziale über den Therapieverlauf können in beiden Interventionsgruppen beobachtet werden. Dabei ergeben sich signifikante Potenzialveränderungen hauptsächlich über das gesamte Patientenkollektiv. Der Effekt muss somit im Wesentlichen auf die Durchführung der kognitiven Verhaltenstherapie zurückgeführt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die beiden Bewegungsprogramme, Ausdauer- und Kontrolltraining, einen messbaren Einfluss auf die zentrale Informationsverarbeitung ausüben und somit die Wirksamkeit in beiden Interventionsgruppen gleichermaßen erhöhen.

Weiterhin wäre es möglich, dass der Einfluss körperlicher Aktivität auf den Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie mithilfe der ereigniskorrelierten Potenziale nicht dargestellt und somit die Frage nach dem Einfluss des Ausdauertrainings auf den zeitlichen Eintritt, auf die Stabilität sowie auf eine mögliche Optimierung der Wirksamkeit des Psychotherapieeffektes nicht mithilfe der elektrophysiologischen Untersuchungen beantwortet werden kann.

6.6. Studienlimitationen

Nachfolgend soll die Methodik diskutiert und auf mögliche Defizite innerhalb des Studienaufbaus der durchgeführten Untersuchung eingegangen werden.

6.6.1. Studiengröße

Die gegenwärtige Studie greift für den Baseline-Vergleich auf die Daten von 51 Patienten und 42 Probanden zurück. Die vorausgegangene kontrollierte Studie zum Potenzial P 50 bei der Panikstörung vergleicht die Daten von 28 Patienten und 28 gesunden Kontrollen [80]. Von den bisherigen kontrollierten Studien zum Potenzial P 300 weisen nur zwei eine vergleichbare (52 Patienten vs. 34 gesunde Probanden [82]) bzw. eine größere (50 Patienten vs. 98 gesunde Probanden [110]) Stichprobe vor. Die anderen verfügbaren Arbeiten beinhalteten kleinere Stichproben [2,79,83,109].

Weiterhin kann die vorliegende Arbeit für die Untersuchung des Therapieverlaufs auf die EEG-Daten von 39 Patienten, Experimental- (n = 19) und Kontrollgruppe (n = 20), zurückgreifen. Eine beispielhafte Studie bei Patienten mit Schizophrenie (n = 20) untersuchte den Effekt einer dreimonatigen Pharmakotherapie [112]. Die Größe der Interventionsgruppen ist demnach vergleichbar mit denen ähnlicher Studien.

Aufgrund der kleinen Stichprobenzahl der beiden Patientengruppen können trotz der durchgeführten Ausreißerkontrolle wenige weiterhin bestehende Extremwerte die Mittelwerte der Interventionsgruppen stark beeinflussen. Das führt in den dokumentierten Ergebnissen wahrscheinlich zu der starken Abweichung der Suppressions-Indices zur ersten Verlaufsuntersuchung.

6.6.2. Reliabilität der Daten

Die Test-Retest-Qualität der elektrophysiologischen Parameter wurde in der vorliegenden Studie durch die Daten von 41 gesunden Probanden mit jeweils zwei Messungen im Abstand von acht Wochen untersucht.

Bisherige Arbeiten zur Reliabilität der P 50-Parameter haben kleinere Stichproben von 10 bis 30 gesunden Probanden untersucht und die unabhängigen Messungen oftmals am gleichen Tag durchgeführt [132-134,138]. Nur die Arbeit von Rentzsch und Kollegen aus dem Jahr 2008 kann ebenso auf 41 Probanden mit je zwei Messungen im Abstand von vier Wochen zurückgreifen und entspricht der durchgeführten Prüfung auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse am ehesten [129].

Vorausgegangene Studien zur Test-Retest-Qualität der P 300-Parameter untersuchten ebenfalls kleinere Stichproben von 10 bis 30 gesunden Probanden und führten die Messungen im Abstand von mehreren Tagen bzw. Monaten durch [135-138].

Für die Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf die Test-Retest-Qualität der untersuchten ereigniskorrelierten Potenziale kann also eine mindestens mit den Resultaten der bisherigen Studien vergleichbare Aussagekraft angenommen werden.

6.6.3. Körperliche Aktivität und EEG

Die Ergebnisse des Vergleiches der Interventionsgruppen geben Hinweis darauf, dass die elektrophysiologischen Untersuchungen möglicherweise nicht zur Überprüfung des Einflusses körperlicher Aktivität auf den Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie geeignet sind.

Innerhalb einer elektrophysiologischen Untersuchung von Polich und Kollegen 1997 konnte bei gesunden Probanden erst ein Effekt auf die EEG-Grundaktivität und die P 300-Amplitude nachgewiesen werden, wenn sie über 5 Stunden pro Woche ein aerobes Ausdauertraining durchführten [119]. Die Experimentalgruppe dieser Studie absolvierte lediglich ein Ausdauertraining von insgesamt 1,5 Stunden in der Woche. Möglicherweise reicht diese mit den Empfehlungen des ACSM konforme Wochenstundenzahl nicht aus, um einen sportinduzierten Effekt auf die elektrophysiologischen Parameter zu erreichen. Somit könnten die in dieser Arbeit dargestellten Veränderungen allein auf den Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie zurückzuführen sein.

Gaudlitz und Kollegen konnten 2013 hinsichtlich der Auswertung der innerhalb dieser Studie durchgeführten Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren von einem signifikanten Interaktionseffekt und somit von der Überlegenheit des Ausdauertrainings gegenüber dem Kontrolltraining berichten [141]. Der nachgewiesene zusätzliche Effekt des Ausdauertrainings auf die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie bildet sich jedoch nicht in den untersuchten elektrophysiologischen Parametern ab, sodass die Frage nach dem Einfluss körperlicher Aktivität auf den Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie innerhalb dieser Arbeit nicht beantwortet werden kann. Möglicherweise eignet sich die EEG-Untersuchung nicht, um den zusätzlichen Effekt des Ausdauertrainings nachzuweisen bzw. zu bestätigen.

6.6.4. Therapieeffekt

Wie in vorangegangenem Abschnitt 6.6.3. Körperliche Aktivität und EEG dargelegt, kann der Einfluss des Ausdauertrainings auf die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie anhand der Untersuchung der elektrophysiologischen Potenziale in dieser Arbeit nicht geklärt werden. Der in den Interventionsgruppen nachgewiesene Therapieeffekt muss demnach hauptsächlich auf die Durchführung der KVT zurückgeführt werden. Die signifikanten Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter treten hierbei von Studienbeginn zum Follow-up-Zeitpunkt auf. Interessant ist die Tatsache, dass sich eine deutliche Potenzialänderung im Katamnesezeitraum zeigt, für den jedoch keine weiteren Details bekannt sind. Somit können mögliche die Wirksamkeit der Therapie beeinflussende Faktoren wie beispielsweise weitere therapeutische Maßnahmen, ausgleichende Aktivitäten und sonstige Veränderungen im Lebensstil der Patienten nicht identifiziert werden.

6.7. Implikationen und Ausblick

Im Vergleich zu bisherigen und vergleichbaren Studien ist die vorliegende Arbeit eine der größten EEG-Studien, die Unterschiede der akustisch evozierten Potenziale P 50 und P 300 zwischen Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden untersucht hat. Außerdem wurde erstmalig der Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie mit den Potenzialen P 50 und P 300 als Verlaufsparemeter und der mögliche Einfluss körperlicher Aktivität auf die Wirksamkeit untersucht.

Die vorliegende Arbeit bestätigt den Unterschied elektrophysiologischer Parameter bei Patienten mit Panikstörung gegenüber einer gesunden Vergleichsgruppe. Veränderungen der Potenziale P 50 und P 300 können jedoch nicht als spezifische Indikatoren der Panikstörung dienen, da sie auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern beschrieben werden. Eher kann eine Identifizierung von Defiziten der zentralen Informationsverarbeitung durch die beschriebenen Potenzialmessungen erfolgen. Hierzu bieten sich die Parameter Suppressions-Index und S 2-Amplitude des Potentials P 50 und die P 300-Latenz an, welche als zusätzliche objektive diagnostische Hilfsmittel zur Identifizierung der zugrundeliegenden kognitiven Funktionsstörung eingesetzt werden könnten.

Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Potenzialen ermöglichen die unmittelbare Darstellung kortikaler Aktivität, die durch zentrale Transmittersysteme moduliert wird. Die Veränderbarkeit der elektrophysiologischen Parameter über den Therapieverlauf lässt reversible Funktionsstörungen anstelle struktureller Defizite annehmen. Die untersuchten Parameter dienen als sogenannte „State Marker“ und können als objektive Messinstrumente für die Bewertung grundlegender Prozesse der Informationsverarbeitung eingesetzt werden.

Vor allem die Bestimmung der S 2-Amplitude und die P 300-Latenz erwiesen sich zusätzlich als gute Verlaufsparemeter und könnten somit zur objektiven Evaluation des Behandlungserfolgs oder zum Nachweis des Therapieansprechens für einige Aspekte der Psychopathologie bzw. der kognitiven Funktionsstörung eingesetzt werden. Zudem können weitere Hinweise auf den Pathomechanismus der Panikstörung zur Verbesserung der psycho- und pharmakotherapeutischen Methoden beitragen.

Für die als Verlaufsparemeter empfohlenen Werte S 2-Amplitude sowie P 300-Latenz konnte eine signifikante Veränderung, im Sinne einer Besserung der objektivierbaren kognitiven Defizite, während der durchgeführten Behandlung der Patienten mit Panikstörung beschrieben werden, sodass einerseits die mögliche Verwendung als Verlaufsparemeter und andererseits der Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie auf die elektrophysiologischen Paremeter als Korrelate der zentralen Informationsverarbeitung nachgewiesen werden können.

Ein direkter Einfluss körperlicher Aktivität im Sinne eines regelmäßigen aeroben Ausdauertrainings auf die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie konnte anhand der elektrophysiologischen Paremeter nicht dargestellt werden. Legt man die verfügbare Literatur und die weiteren Ergebnisse dieser Studie, auf die im Kapitel 6.6.3. Körperliche Aktivität und EEG verwiesen wird, zugrunde und nimmt einen zusätzlichen Effekt des körperlichen Trainings an, so lässt sich die Möglichkeit ableiten, dass die Durchführung eines regelmäßigen Ausdauertrainings einen positiven Effekt auf das Wohlbefinden der Betroffenen und somit auf das Outcome der Therapie der Panikstörung ausüben könnte. Das Etablieren einer entsprechenden ausgleichenden Aktivität im alltäglichen Leben der Patienten oder das Angebot einer medizinischen Trainingstherapie im Sinne eines regelmäßigen Ausdauersports innerhalb der Behandlung der Panikstörung sollten demnach forciert werden.

Folgende Arbeiten sollten eine größere Stichprobenzahl verwenden, um den beschriebenen Therapieeffekt der kognitiven Verhaltenstherapie auf die ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300 noch deutlicher herausstellen zu können. Außerdem sollte die Eignung elektrophysiologischer Untersuchungen zur Beurteilung des Einflusses körperlicher Aktivität kritisch reflektiert und überdacht werden. Zusätzlich wird eine regelmäßige Datenerhebung während des Katamnesezeitraums empfohlen, sodass zusätzliche Einflussfaktoren auf das Outcome identifiziert werden können.

7. Literaturverzeichnis

1. Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Cattapan-Ludewig K. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* : JPN 2005;30:37-43.
2. Turan T, Esel E, Karaaslan F, Basturk M, Oguz A, Yabanoglu I. Auditory event-related potentials in panic and generalised anxiety disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2002;26:123-6.
3. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005;15:435-43.
4. Wittchen HU, Gloster AT, Beesdo-Baum K, Fava GA, Craske MG. Agoraphobia: a review of the diagnostic classificatory position and criteria. *Depression and Anxiety* 2010;27:113-33.
5. Wittchen H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut 2004 Mai;Heft 21.
6. Wittchen HU, Essau CA, Krieg JC. Anxiety disorders: similarities and differences of comorbidity in treated and untreated groups. *The British Journal of Psychiatry Supplement* 1991:23-33.
7. Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, Wittchen HU. Epidemiology of anxiety disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 2010;2:21-35.
8. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *The British Journal of Psychiatry Supplement* 1998:24-8.
9. Katon W. Panic disorder: relationship to high medical utilization, unexplained physical symptoms, and medical costs. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57 Supplement 10:11-8; discussion 9-22.
10. Klerman GL, Weissman MM, Ouellette R, Johnson J, Greenwald S. Panic attacks in the community: Social morbidity and health care utilization. *JAMA* 1991;265:742-6.
11. Candilis PJ, McLean RY, Otto MW, et al. Quality of life in patients with panic disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1999;187:429-34.

12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Press 1994;Fourth Edition.
13. Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2002;43:269-78.
14. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry* 2001;158:1568-78.
15. Bandelow B, Wedekind D. Angst - Neurobiologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, eds. *Neurobiologie psychiatrischer Störungen*. Berlin Heidelberg: Springer 2006:483 - 521.
16. Grove G, Coplan JD, Hollander E. The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997;9:198-207.
17. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. *The British Journal of Psychiatry* 1998;172:465-71.
18. Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology* 1988;96:360-4.
19. Nutt DJ, Forshall S, Bell C, et al. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *European neuropsychopharmacology* 1999;9 Supplement 3:S81-6.
20. Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;86:273-82.
21. Long Z, Medlock C, Dziedzic M, Shin YW, Goddard AW, Dydak U. Decreased GABA levels in anterior cingulate cortex/medial prefrontal cortex in panic disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2013.
22. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146:148-61.

23. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157:493-505.
24. Bandelow B. Ätiologie der Panikstörung. *Panik und Agoraphobie - Diagnose, Ursachen, Behandlung*. Vienna: Springer; 2001.
25. Charney D BD. The neurobiology of anxiety disorders. In: D C, ed. *Neurobiology of mental illness*. Oxford: Oxford University Press; 1999:494–517.
26. Morgan MA, LeDoux JE. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience* 1995;109:681-8.
27. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy* 1986;24:461-70.
28. White KS, Brown TA, Somers TJ, Barlow DH. Avoidance behavior in panic disorder: The moderating influence of perceived control. *Behaviour Research and Therapy* 2006;44:147-57.
29. White KS, Barlow DH. Panic disorder and agoraphobia. In: Barlow DH, ed. *Anxiety and its disorders*. 2 ed. New York: Guilford Press; 2002.
30. Bandelow B. Behavior therapy and antidepressive drugs. What helps with anxiety?. *MMW Fortschritte der Medizin* 2002;Supplement 2:60-2, 4-5.
31. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depression and Anxiety* 1999;9:107-16.
32. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:36-42.
33. Koszycki D, Taljaard M, Segal Z, Bradwejn J. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychological Medicine* 2011;41:373-83.
34. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology* 2013;28:33-45.

35. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106:163-7.
36. Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 2000;403:39-49.
37. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology* 2007;194:233-42.
38. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *Journal of Psychopharmacology*. Oxford, England: 2003;17:276-82.
39. Vos SP, Huibers MJ, Diels L, Arntz A. A randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine* 2012;42:2661-72.
40. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
41. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *The British Journal of Psychiatry* 1999;174:205-12.
42. Ruhmland M, Margraf J. Effektivität psychologischer Therapien von Panik und Agoraphobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie* 2001;11:41-53.
43. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Wells A, Ludgate J, Gelder M. Brief cognitive therapy for panic disorder: a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999;67:583-9.
44. Craske MG, Maidenberg E, Bystritsky A. Brief cognitive-behavioral versus nondirective therapy for panic disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 1995;26:113-20.
45. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al. A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:290-8.

46. Otto MW, Deveney C. Cognitive-behavioral therapy and the treatment of panic disorder: efficacy and strategies. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66 Supplement 4:28-32.
47. Manfro GG, Heldt E, Cordioli AV, Otto MW. Cognitive-behavioral therapy in panic disorder. *Revista brasileira de psiquiatria. Sao Paulo, Brazil*: 2008;30 Supplement 2:s81-7.
48. de Carvalho MR, Rozenthal M, Nardi AE. The fear circuitry in panic disorder and its modulation by cognitive-behaviour therapy interventions. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:188-98.
49. Meuret AE, Wolitzky-Taylor KB, Twohig MP, Craske MG. Coping skills and exposure therapy in panic disorder and agoraphobia: latest advances and future directions. *Behavior Therapy* 2012;43:271-84.
50. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1997;185:510-6.
51. Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* 2005;88:27-45.
52. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12.
53. Clum GA, Clum GA, Surls R. A meta-analysis of treatments for panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1993;61:317-26.
54. Gould RA, Ott MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* 1995;15:819-44.
55. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJ, Timmerman ME, Mersch PP, den Boer JA. Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: Cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *Journal of Affective Disorders* 2013;150:313-9.

56. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *The New England Journal of Medicine* 1993;328:533-7.
57. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:793-801.
58. Mensink GB, Deketh M, Mul MD, Schuit AJ, Hoffmeister H. Physical activity and its association with cardiovascular risk factors and mortality. *Epidemiology*. Cambridge, Mass: 1996;7:391-7.
59. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* 2000;283:2961-7.
60. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007;39:1423-34.
61. Muster M, Zielinski R. *Bewegung und Gesundheit: gesicherte Effekte von körperlicher Aktivität und Ausdauertraining*. Darmstadt: Steinkopff; 2006.
62. Broocks A. *Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit: Psychische und neurobiologische Effekte von Ausdauertraining bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie*. Darmstadt: Steinkopff; 2000.
63. Martinsen EW. Physical activity for mental health. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening, ny raekke* 2000;120:3054-6.
64. Hale BS, Raglin JS. State anxiety responses to acute resistance training and step aerobic exercise across eight weeks of training. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2002;42:108-12.
65. McDonald D, Hodgdon J. *The psychological effects of aerobic fitness training: Research and theory*. Recent Research in Psychology. New York: Springer; 1991.
66. Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: A systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2010;170:321-31.

67. Ströhle A, Feller C, Onken M, Godemann F, Heinz A, Dimeo F. The acute antipanic activity of aerobic exercise. *The American Journal of Psychiatry* 2005;162:2376-8.
68. Esquivel G, Diaz-Galvis J, Schruers K, Berlanga C, Lara-Munoz C, Griez E. Acute exercise reduces the effects of a 35% CO₂ challenge in patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008;107:217-20.
69. Ströhle A, Graetz B, Scheel M, et al. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:1013-7.
70. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Medicine*. Auckland, NZ: 1991;11:143-82.
71. Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155:603-9.
72. Broocks A, Meyer TF, Bandelow B, et al. Exercise avoidance and impaired endurance capacity in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 1997;36:182-7.
73. Pfaltz MC, Grossman P, Michael T, Margraf J, Wilhelm FH. Physical activity and respiratory behavior in daily life of patients with panic disorder and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology* 2010;78:42-9.
74. Portella C, Machado S, Arias-Carrion O, et al. Relationship between early and late stages of information processing: an event-related potential study. *Neurology International* 2012;4:e16.
75. Boutros NN, Korzyukov O, Jansen B, Feingold A, Bell M. Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Research* 2004;126:203-15.
76. Cabranes JA, Ancin I, Santos JL, et al. P50 sensory gating is a trait marker of the bipolar spectrum. *European Neuropsychopharmacology* 2012.
77. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biological Psychiatry* 1997;41:1035-44.

78. Holstein DH, Vollenweider FX, Jancke L, Schopper C, Csomor PA. P50 suppression, prepulse inhibition, and startle reactivity in the same patient cohort suffering from posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010;126:188-97.
79. Clark CR, McFarlane AC, Weber DL, Battersby M. Enlarged frontal P300 to stimulus change in panic disorder. *Biological Psychiatry* 1996;39:845-56.
80. Ghisolfi ES, Heldt E, Zanardo AP, et al. P50 sensory gating in panic disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40:535-40.
81. Gordeev SA. P300 component changes of the auditory event-related potential in the patients with typical and atypical panic attacks. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I P Pavlova* 2007;57:161-8.
82. Hanatani T, Sumi N, Taguchi S, Fujimoto O, Nan-No H, Takeda M. Event-related potentials in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005;59:83-8.
83. Iwanami A, Isono H, Okajima Y, Kamijima K. Auditory event-related potentials in panic disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1997;247:107-11.
84. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depression and Anxiety* 2002;15:55-60.
85. Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N. *Das EEG: Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Berlin: Springer; 1985.
86. Birbaumer N, Schmidt R. *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer Medizin; 1990.
87. Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin: Springer; 1995.
88. Ereigniskorrelierte Potentiale - Eine kurze Einführung. Universität Trier, 2003. at <http://www.neurolabor.de/ereigniskorreliert.pdf>.)
89. Scherg M. *Akustisch evozierte Potentiale - Grundlagen, Entstehungsmechanismen, Quellenmodell*. Stuttgart: Kohlhammer; 1991.

90. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:69-94.
91. Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1991;30:430-42.
92. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:181-8.
93. Rentzsch J, Jockers-Scherübl MC, Boutros NN, Gallinat J. Test–retest reliability of P50, N100 and P200 auditory sensory gating in healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology* 2008;67:81-90.
94. Lijffijt M, Lane SD, Meier SL, et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology* 2009;46:1059-68.
95. Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:189-202.
96. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biological Psychiatry* 1983;18:537-51.
97. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1982;17:639-54.
98. Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Research* 1993;47:243-54.
99. Ghisolfi ES, Margis R, Becker J, Zanardo AP, Strimitzer IM, Lara DR. Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *International Journal of Psychophysiology* 2004;51:209-14.
100. Lijffijt M, Moeller FG, Boutros NN, et al. Diminished P50, N100 and P200 auditory sensory gating in bipolar I disorder. *Psychiatry Research* 2009;167:191-201.

101. Sanchez-Morla EM, Santos JL, Aparicio A, Garcia-Jimenez MA, Soria C, Arango C. Neuropsychological correlates of P50 sensory gating in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013;143:102-6.
102. Shan JC, Hsieh MH, Liu CM, Chiu MJ, Jaw FS, Hwu HG. More evidence to support the role of S2 in P50 studies. *Schizophrenia Research* 2010;122:270-2.
103. Duncan-Johnson CC, Donchin E. On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology* 1977;14:456-67.
104. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1975;38:387-401.
105. Wronka E, Kaiser J, Coenen AM. Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2012;72:51-64.
106. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:2128-48.
107. Muller-Gass A, Campbell K. Event-related potential measures of the inhibition of information processing: I. Selective attention in the waking state. *International Journal of Psychophysiology* 2002;46:177-95.
108. Laurent A, Garcia-Larrea L, Dalery J, et al. The P 300 potential in schizophrenia. *L'Encephale* 1993;19:221-7.
109. Gordeev SA, Ryabokon IV, Fedotova AV, Tabeeva GR, Vein AM. Evaluation of nonspecific brain systems in patients with panic disorders by the method of P300 cognitive evoked potentials. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2003;136:522-4.
110. Wise V, McFarlane AC, Clark CR, Battersby M. Event-related potential and autonomic signs of maladaptive information processing during an auditory oddball task in panic disorder. *International Journal of Psychophysiology* 2009;74:34-44.
111. Gordeev SA, Riabokon IV, Tabeeva GR, Posokhov SI, Golubev VL, Vein AM. An electrophysiological study of the rehabilitation of cognitive functions during the treatment of patients with panic disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova Vserossiiskoe obshchestvo psikhiat* 2006;106:52-6.

112. Park EJ, Han SI, Jeon YW. Auditory and visual P300 reflecting cognitive improvement in patients with schizophrenia with quetiapine: a pilot study. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010;34:674-80.
113. Gallinat J, Riedel M, Juckel G, et al. P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2001;158:55.
114. Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010; 11:904-13.
115. Hovland A, Nordhus IH, Sjobo T, et al. Comparing Physical Exercise in Groups to Group Cognitive Behaviour Therapy for the Treatment of Panic Disorder in a Randomized Controlled Trial. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2012:1-25.
116. Kircher T, Arolt V, Jansen A, et al. Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biological Psychiatry* 2013; 73:93-101.
117. Lueken U, Straube B, Konrad C, et al. Neural Substrates of Treatment Response to Cognitive-Behavioral Therapy in Panic Disorder With Agoraphobia. *The American Journal of Psychiatry* 2013.
118. Wittmann A, Schlagenhaut F, Guhn A, et al. Anticipating agoraphobic situations: the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine* 2014:1-12.
119. Polich J, Lardon MT. P300 and long-term physical exercise. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997;103:493-8.
120. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:22-33.
121. Pokan R, Wonisch M, Berent R, et al. Belastungs-EKG. In: Pokan R, Benzer W, Gabriel H, et al., eds. *Kompendium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation*: Springer Vienna; 2009:201-4.

122. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *International Clinical Psychopharmacology* 1995;10:73-81.
123. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:174-81.
124. Bandelow B, Brunner E, Broocks A, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale in a clinical trial. *Psychiatry Research* 1998;77:43-9.
125. Bandelow B, Margraf J. Recommendations for the use of measuring instruments in clinical anxiety research. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 1994;62:361-5.
126. Guy W. Clinical global impression scale. *The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised Volume*. 1976;338:218-22.
127. Jaspers K. The physician in the technical age. *Klinische Wochenschrift* 1958;36:1037-43.
128. Rentzsch J, de Castro AG, Neuhaus A, Jockers-Scherubl MC, Gallinat J. Comparison of midlatency auditory sensory gating at short and long interstimulus intervals. *Neuropsychobiology* 2008;58:11-8.
129. Rentzsch J, Jockers-Scherubl MC, Boutros NN, Gallinat J. Test-retest reliability of P50, N100 and P200 auditory sensory gating in healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology* 2008;67:81-90.
130. Gordeev SA. Clinical-psychophysiological studies of patients with panic attacks with and without agoraphobic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2008;38:633-7.
131. Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 2003;40:684-701.
132. Fuerst DR, Gallinat J, Boutros NN. Range of sensory gating values and test-retest reliability in normal subjects. *Psychophysiology* 2007;44:620-6.
133. Boutros NN, Overall J, Zouridakis G. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Research* 1991;39:181-92.
134. Dalecki A, Croft RJ, Johnstone SJ. An evaluation of P50 paired-click methodologies. *Psychophysiology* 2011;48:1692-700.

135. Hong JS, Lee JH, Yoon YH, et al. The assessment of reliability of cognitive evoked potential in normal person. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2013;37:263-8.
136. Segalowitz SJ, Barnes KL. The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology* 1993;30:451-9.
137. Kinoshita S, Maeda H, Nakamura J, Kodama E, Morita K. Reliability of the probability effect on event-related potentials during repeated testing. *The Kurume Medical Journal* 1995;42:199-210.
138. Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, et al. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behavior Genetics* 2006;36:845-57.
139. Prasko J, Horacek J, Zalesky R, et al. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinology Letters* 2004;25:340-8.
140. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, et al. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *NeuroImage* 2006;33:218-26.
141. Gaudlitz K, Plag J, Schumacher S, Bischoff S, Dimeo F, Ströhle A. Ausdauertraining unterstützt die Wirksamkeit von kognitiver Verhaltenstherapie bei Panikstörung mit/ohne Agoraphobie. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik; 2013; Berlin.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Mittelung gleich langer Epochen, um das Hintergrundrauschen zu minimieren und das schwach ausgeprägte ereigniskorrelierte Potential sichtbar zu machen [88].....	22
Abbildung 2: Idealisierte Darstellung des EKP mit logarithmischer Zeitachse (aus Scherg, M. [89]).....	23
Abbildung 3: Darstellung eines gemittelten Potentials P 50 nach den Stimuli S 1 und S 2.....	24
Abbildung 4: Darstellung eines gemittelten Potentials P 300 nach einem seltenen Ereignis zum Zeitpunkt 0 ms.....	25
Abbildung 5: EEG-Untersuchungen im zeitlichen Verlauf.....	35
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines 32-Kanal-EEGs, wie es in dieser Untersuchung Anwendung fand. Die Referenzelektrode wurde mit Ref, die Erdungselektrode mit Gnd und die Augenelektrode mit LO1 bezeichnet (nach Jaspers, K. [127]).	37
Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der berechneten Suppressions-Indices in Prozent (%) für die Patienten- und Probandengruppe.....	44
Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung der P 50-Amplitudenwerte des zweiten Stimulus in Mikrovolt (μV) für die Patienten- und Probandengruppe.....	45
Abbildung 9: Grand-Average von Cz: Potenzial P 50 der Patienten (rot) und der gesunden Probanden (schwarz) zum Baseline-Zeitpunkt	45
Abbildung 10: Darstellung der Veränderung der S 2-Amplitudenwerte des Potentials P 50 zwischen den Messzeitpunkten B und P 2	47
Abbildung 11: Darstellung der Veränderung des Suppressions-Index zwischen den Messzeitpunkten B und P 2.....	48
Abbildung 12: Darstellung der Veränderung der S 2-Amplitude in den Patientengruppen über den Studienverlauf	50
Abbildung 13: Darstellung der Veränderung des Suppressions-Index in den Patientengruppen über den Studienverlauf	51

Abbildung 14: Grand-Average von Cz: Potenzial P 50 der Patienten zum Baseline- (schwarz) und Follow-up-Zeitpunkt (rot)	51
Abbildung 15: Boxplot zur Darstellung der P 300-Latenzwerte in Millisekunden (ms) für die Patienten- und Probandengruppe.	53
Abbildung 16: Grand-Average von Pz: Potenzial P 300 der Patienten (rot) und der gesunden Probanden (schwarz) zum Baseline-Zeitpunkt	53
Abbildung 17: Darstellung der Veränderung der P 300-Latenzen zwischen den Messzeitpunkten B und P 2.....	55
Abbildung 18: Darstellung der Veränderung der Amplitudenwerte des Potenzials P 300 zwischen den Messzeitpunkten B und P 2	55
Abbildung 19: Darstellung der Veränderung der P 300-Latenz in den Patientengruppen über den Studienverlauf	57
Abbildung 20: Darstellung der Veränderung der P 300-Amplitude in den Patientengruppen über den Studienverlauf	58
Abbildung 21: Grand-Average von Pz: Potenzial P 300 der Patienten zum Baseline- (schwarz) und Follow-up-Zeitpunkt (rot)	58

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollarm), des gesamten Patienten- und Probandenkollektivs.	42
Tabelle 2: Vergleich der P 50-Parameter der Patienten- und Probandengruppe zum Baseline-Zeitpunkt.....	43
Tabelle 3: Vergleich der P 50-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) und der gesunden Probanden zu den definierten Zeitpunkten B und P 2.....	46
Tabelle 4: Vergleich der P 50-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) im Studienverlauf zu den definierten Untersuchungszeitpunkten B, P 1, P 2 und P 3.....	49
Tabelle 5: Vergleich der P 300-Parameter der Patienten- und Probandengruppe zum Baseline-Zeitpunkt.....	52
Tabelle 6: Vergleich der P 300-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) und der gesunden Probanden zu den Zeitpunkten B und P 2.....	54
Tabelle 7: Vergleich der P 300-Parameter der Patientengruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) im Studienverlauf zu den definierten Untersuchungszeitpunkten B, P 1, P 2 und P 3.....	56

Erklärung an Eides statt

„Ich, Nicole Karl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss körperlicher Aktivität auf den Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie bei Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie – Untersuchung der ereigniskorrelierten Potenziale P 50 und P 300“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum: 01.07.2014

Unterschrift:

Zu diesem Zeitpunkt liegen noch keine Publikationen meinerseits vor.

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt hierbei meinem geduldigen Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Andreas Ströhle für die Überlassung des Promotionsthemas und die konstruktiven Ratschläge im Rahmen der Datenauswertung und der Korrektur.

Ich bedanke mich weiterhin bei den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die mich so herzlich aufgenommen haben.

Ganz besonders danke ich Frau Dipl.-Psych. Katharina Gaudlitz für die immerwährende Unterstützung von der Datensammlung an bis zum mühsamen Korrekturlesen dieser Arbeit. Ihre wertvollen Ratschläge, die vielen Stunden des Gedankenaustauschs und die mich immer wieder motivierenden Worte haben wesentlich zur Entstehung dieser Schrift beigetragen. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Jens Plag, der mir bei jeglichen Fragen zur Verfügung stand.

Für die Hilfestellung bei der Handhabung der EEG-Auswertungsprogramme und die Beantwortung aller technischen Fragen danke ich Dr. med. Johannes Rentzsch.

Natürlich gilt ein besonderer Dank allen Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt und sich die umfangreiche Zeit genommen haben und ohne die diese Arbeit überhaupt nicht möglich gewesen wäre.

Für die uneingeschränkte Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit und des gesamten Studiums danke ich insbesondere meiner Mutter, meinem Lebenspartner und seinen Eltern, die mir in so vieler Hinsicht den Rücken freigehalten und mich bedingungslos unterstützt haben.