

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

DISSERTATION

Das Stresshormonsystem während in-vivo Expositionstherapie  
bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Magdalena Meves

aus Wiesbaden

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. A. Ströhle  
                      2. Prof. Dr. med. P. Zwanzger  
                      3. Prof. Dr. med. M. Kellner

Datum der Promotion: 30. November 2012

Weitere Betreuerin: Dr. rer. nat. Anja Siegmund

## **Für Tante Mizzi**

Anmerkung: Aus praktischen Gründen werden in der vorliegenden Arbeit jeweils geschlechterunspezifische Formulierungen verwendet. Wenn es also nicht explizit erwähnt wird, beinhaltet „Patienten“ oder „Probanden“ jeweils Frauen und Männer.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABKÜRZUNGEN:</b> .....	<b>9</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
1.1 ANGSTERKRANKUNGEN.....	10
1.2 DIE PANIKSTÖRUNG.....	11
1.2.1 <i>Definition der Panikstörung und Agoraphobie</i> .....	11
1.2.2 <i>Ätiologie von Panikstörungen</i> .....	12
1.2.3 <i>Therapie von Panikstörung</i> .....	13
1.3 DIE NEUROENDOKRINOLOGIE VON STRESS.....	15
1.3.1 <i>Die Reaktion des HPA-System als Antwort auf einen Stressor</i> .....	17
1.3.2 <i>Bedeutung der Stresshormone für das Lernen und Vergessen aversiver Gedächtnisinhalte</i> .....	20
1.3.3 <i>Trierer Sozialer Stress Test</i> .....	21
1.4 DIE STRESSHORMONE BEI PATIENTEN MIT EINER PANIKSTÖRUNG.....	22
1.4.1 <i>Kortisolbasalwert</i> .....	23
1.4.2 <i>HPA-Achsen- Stimulationstests</i> .....	23
1.4.3 <i>Das Stresshormonsystem bei respiratorisch oder pharmakologisch induzierten Panikattacken</i> .....	25
1.5 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	26
1.5.1 <i>Fragestellung</i> .....	26
1.5.2 <i>Hypothesen</i> .....	27
<b>2 METHODEN</b> .....	<b>31</b>
2.1 STICHPROBE.....	31
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	31
2.2.1 <i>Patientengruppe</i> .....	31
2.2.2 <i>Kontrollgruppe</i> .....	32
2.3 THERAPIE.....	32
2.3.1 <i>Gruppentherapie</i> .....	33
2.3.2 <i>Expositionstherapie</i> .....	34
2.4 BLUTENTNAHMEN UND SUBJEKTIVE ANGSTWERTE.....	35
2.5 HORMONBESTIMMUNGEN.....	37
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	37
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
3.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE .....	41
3.1.1 <i>Fallzahl</i> .....	41
3.1.2 <i>Verteilung von Alter und Geschlecht</i> .....	41
3.1.3 <i>Klinische Beschreibung</i> .....	41

# Inhaltsverzeichnis

3.2 ANGSTVERLÄUFE WÄHREND DER EXPOSITIONSTHERAPIE.....	42
3.3 HORMON-VERLÄUFE WÄHREND DER EXPOSITIONSTHERAPIE.....	43
3.3.1 ACTH.....	43
3.3.2 Kortisol.....	44
3.4 HYPOTHESENTESTUNG.....	45
3.4.1 Hypothese 1 (Unterscheiden sich Patienten von Kontrollen bezüglich ihrer Angst?).....	45
3.4.2 Hypothese 2 (Unterscheiden sich Patienten von Kontrollen bezüglich ihrer Stresshormonaktivierung?)	48
3.4.3 Hypothese 3 (Nimmt das Angstepfinden bei wiederholter Exposition ab?).....	53
3.4.4 Hypothese 4 (Nehmen die Stresshormone ACTH und Kortisol bei wiederholter Exposition ab?).....	53
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>56</b>
4.1 VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR.....	56
4.1.1 Stichprobe.....	56
4.1.2 Patienten entwickeln während der Expositionstherapie mehr Furcht als Kontrollen (Hypothese 1) .....	57
4.1.3 Bei Patienten kommt es während der Exposition zu einer stärkeren Stresshormonaktivierung als bei den Kontrollen (Hypothese 2).....	58
4.1.4 Bei wiederholter Exposition nehmen die subjektiven Angstwerte ab (Hypothese 3).....	59
4.1.5 Bei wiederholter Exposition kommt es zu einer verminderten Stresshormonaktivierung (Hypothese 4) .....	60
4.2 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON METHODISCHEN PROBLEMEN.....	60
4.2.1 Patienten entwickeln während der Expositionstherapie mehr Furcht als Kontrollen (Hypothese 1) .....	60
4.2.2 Bei Patienten kommt es während der Exposition zu einer stärkeren Stresshormonaktivierung als bei den Kontrollen (Hypothese 2).....	61
4.2.3 Bei wiederholter Exposition nehmen die subjektiven Angstwerte ab (Hypothese 3).....	67
4.2.4 Bei wiederholter Exposition kommt es zu einer verminderten Stresshormonaktivierung (Hypothese 4) .....	67
4.3 AUSBLICK.....	69
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>73</b>
<b>PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>81</b>
<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>82</b>
<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>83</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>84</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

**Abbildung 1.1:** Reaktion des Menschen auf Stress

**Abbildung 1.2:** HPA-Achse (nach Ströhle 2003 aus dem Nervenarzt)

**Abbildung 1.3:** Zirkadianer Rhythmus von Kortisol und ACTH (nach Kronfol et al., 1997)

**Abbildung 1.4:** Dexamethson (Dex)/CRH Suppressions-Test und die physiologische Wirkung auf Kortisol

**Abbildung 1.5 :** Möglicher Verlauf der subjektiven Angstwerte von Patienten und Kontrollen.

**Abbildung 1.6 und 1.7 :** Mögliche Hormonverläufe während den drei Expositionen.

**Abbildung 2.1:** Der Teufelskreis der Angst (nach Margraf und Schneider, 1990)

**Abbildung 2.2:** Trapezformel zur Berechnung der Flächen unter den Kurven

**Abbildung 2.3:** Die drei Phasen der Exposition, die in jeder Phase ablaufenden Blutentnahmen und die Erfassung subjektiver Angst.

**Abbildung 3.1:** Geschlechterverteilung der Stichprobe

**Abbildung 3.2:** Subjektive Angstwerte der Patienten und Kontrollen während dem Expositionstag

**Abbildung 3.3:** ACTH-Verlauf während dem Expositionstag bei Patienten und Kontrollen

**Abbildung 3.4:** Kortisolverlauf während dem Expositionstag bei Patienten und Kontrollen

**Abbildung 3.5:** AUC der subjektiven Angstwerte in den drei Expositionen.

**Abbildung 3.6:** Subjektive Angstwerte (NAS) in den drei Phasen der Exposition (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase)

**Abbildung 3.7:** ACTH in den drei Phasen der Exposition (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase)

**Abbildung 3.8:** Kortisol in den drei Phasen der Exposition (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase)

**Abbildung 3.9:** AUC von ACTH in den drei Expositionen

**Abbildung 3.10:** AUC von Kortisol in den drei Expositionen

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1.1:** Einteilung der Angststörungen nach ICD-10 und nach DSM-IV (WHO & (Hrsg.) 2010; Saß u. a. 2003)

**Tabelle 1.2:** Überblick über verhaltenstherapeutische Techniken (modifiziert nach Bandelow 1995)

**Tabelle 1.3:** Wirkung panikerzeugender Agenzien auf die HPA-Achse (Graeff u. a. 2005).

**Tabelle 2.1:** Die Inhalte der Gruppentherapiesitzung nach dem in der Charité Campus Mitte modifiziertem Manual von Margraf und Schneider.

**Tabelle 2.2:** Expositionsorte der Patienten/ Probanden in Berlin.

**Tabelle 2.3:** Einteilung subjektiver Angst und Blutentnahmen während der Expositionstherapie

**Tabelle 2.4:** Phaseneinteilung für die subjektive Angstwerte und die Hormonwerte

**Tabelle 3.1:** Überblick über die Ergebnisse von HAM-A, PAS, BAI, BDI und MI bei Patienten und Probanden

**Tabelle 3.2:** 2-faktorielle Messwiederholungs-ANOVA von den AUC's der subjektiven Angstverläufe

**Tabelle 3.3:** 3- faktorielle (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA der Angstwerte in den drei Phasen

**Tabelle 3.4:** 3- faktorielle (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA von ACTH in den drei Phasen

**Tabelle 3.5:** 3- faktorielle (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA von Kortisol in den drei Phasen

**Tabelle 3.6:** 2-faktorielle Messwiederholungs-ANOVA (Gruppe (2) x Exposition (3)) der AUC 's von ACTH

**Tabelle 3.7:** 2- faktorielle Messwiederholungs-ANOVA (Gruppe (2) x Exposition (3)) der AUC 's von Kortisol



## Abkürzungen:

ACTH	Adrenokortikotrophes Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AVP	Arginin-Vasopressin
AUC	Area under curve
BE	Blutentnahme
CGI	Clinical global impression
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual
Dex	Dexamethason
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
GC	Glukokortikoid
GR	Glukokortikoid Rezeptor
HAM-A	Hamilton anxiety scale
HAM-D	Hamilton depression scale
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Hyp.	Hyperventilation
ICD-10	International Classifications of Diseases
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MR	Mineralokortikoidrezeptor
NAS	Numerische Analogskala
POMC	Proopiomelanokortion
PVN	Paraventriculärer Nucleus
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer
TSST	Trierer sozialer Stress Test

# 1 Einleitung

## 1.1 Angsterkrankungen

Angst dient als Warnsystem für den Menschen. Wenn man einen Löwen sieht, ist es wichtig, dass man sich der Gefahr, die durch dieses Tier ausgeht, bewusst wird. Ein gewisses Maß an Angst vor realen Gefahren ist überlebensnotwendig für uns. Sobald die Angst aber übermäßig stark und/oder in ungefährlichen Situationen auftritt, wird sie pathologisch. Wenn der gleiche Mensch der gerade dem Löwen begegnet ist, nun auch Angst dabei empfindet wenn er U-Bahn fährt, so ist das ein Angstauslöser ohne reale Bedrohung und man kann sagen, dass der Mensch möglicherweise an einer Angsterkrankung leidet.

Die Angsterkrankungen werden nach zwei unterschiedlichen Einteilungen klassifiziert. Zum einen gibt es die meist in der Klinik verwendete Einteilung nach der *International Classification of Diseases*. Die aktuelle Version ist die zehnte, d.h. momentan wird nach der ICD-10 eingeteilt. Zum anderen gibt es das vornehmlich in der Wissenschaft verwendete *Diagnostic and Statistical Manual*, welches seit 1994 in der vierten Version vorliegt (DSM-IV) (Saß et al., 2003). Die Panikstörung und die Agoraphobie wurden erstmals 1980 in DSM-III erwähnt (Spitzer, 1981).

In der folgenden Tabelle 1.1 sind die Unterteilungen der Angststörung gemäß DSM-IV und ICD-10 aufgeführt:

**Tabelle 1.1:** Einteilung der Angststörungen nach ICD-10 und nach DSM-IV (WHO & (Hrsg.) 2010; Saß et al., 2003)

<u>ICD-10</u>	<u>DSM-IV</u>
<b>F40 Phobische Störungen</b>	300.01 Panikstörung ohne Agoraphobie
F40.0 Agoraphobie	300.21 Panikstörung mit Agoraphobie
• 40.0 ohne Panikstörung	300.22 Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte
• 40.01 mit Panikstörung	300.23 Soziale Phobie
• 40.1 soziale Phobie	300.29 Spezifische Phobie
• 40.2 spezifische Phobie	300.3 Zwangsstörung
F41 Andere Störungen	309.81 Posttraumatische Belastungsstörung
• 41.0 Panikstörung	308.3 Akute Belastungsstörung
• 41.1 generalisierte Angststörung	300.02 generalisierte Angststörung
• 41.2 Angst und Depression,	293.89 Angststörungen aufgrund eines

## Einleitung

gemischt	medizinischen Krankheitsfaktors
• 41.3 andere gemischte Angststörungen	291.x Substanzinduzierte Angststörung
• 43.1 posttraumatische Belastungsstörungen	

### 1.2 Die Panikstörung

#### 1.2.1 Definition der Panikstörung und Agoraphobie

Bei einer Panikstörung erlebt der Patient wiederkehrende und unerwartete Panikattacken. Eine Panikattacke ist ein kurzzeitiges, plötzlich und abrupt auftretendes Beschwerdebild, in dessen Vordergrund ein extrem starkes Angstempfinden steht und während dem der Patient Körpersymptome wahrnimmt, die er als sehr bedrohlich einstuft.

Die Diagnosekriterien der Panikstörung mit Agoraphobie sind gemäß den aktuellen DSM-IV Kriterien folgende:

A. Sowohl I. und II.

I. Wiederkehrende, unerwartete Panikattacken

II. auf mindestens eine der Attacken folgt mindestens ein Monat mit mindestens einem der nachfolgend genannten Symptome:

- a. anhaltende Besorgnis über das Auftreten weiterer Panikattacken
- b. Sorgen über die Bedeutung der Attacken oder ihrer Konsequenzen
- c. deutliche Verhaltensänderung infolge der Attacken

B. Es liegt eine Agoraphobie vor.

C. Die Panikattacken gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

D. Die Panikattacken werden nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt, wie z.B. soziale Phobie, spezifische Phobie, Zwangsstörung, posttraumatische Belastungsstörung oder Störung mit Trennungsangst (Saß et al., 2003).

Während einer Panikattacke kommt es zu einem kurzzeitigen Auftreten verschiedener charakteristischer körperlicher Symptome wie Schwitzen, Herzklopfen, Herzrasen, Atemnot, thorakales Engegefühl, Zittern, Beklemmungsgefühl, Kurzatmigkeit, Brustschmerz, Erstickungsgefühle, Schwindel, Übelkeit und sensiblen Missempfindungen. Häufig sind diese Symptome begleitet von der Angst verrückt zu werden, die Kontrolle zu verlieren, eine Synkope

## Einleitung

zu erleiden oder einen Herzinfarkt zu bekommen. Eine Attacke setzt abrupt und unvermittelt ein und erreicht meist innerhalb von zehn Minuten ihren Höhepunkt. Die Patienten entwickeln nach einer solchen Panikattacke oft Sorgen und Ängste, eine weitere Attacke überstehen zu müssen. Um diesem auszuweichen meiden sie häufig die Orte an denen sie bisher eine Attacke bekommen haben oder bekommen könnten. Diese Angst vor der Angst wird von den Patienten oft als anstrengender und quälender als die eigentlichen Panikattacken empfunden.

Patienten, die eine Panikstörung haben, leiden häufig auch an einer Agoraphobie. Zeichen hierfür sind die Angst vor oder das Vermeiden von Orten oder Situationen, in denen im Falle eines panikähnlichen Zustandes die Flucht schwierig wäre oder medizinische Hilfe nur schwer erreichbar sein könnte. Typische angstausslösende Situationen sind z.B. öffentliche Plätze, Menschenmengen, alleine außer Haus zu sein, Reisen im Zug, Bus, Auto oder Flugzeug und das Anstellen in einer Warteschlange. Um die Agoraphobie mit Hilfe des DSM-IV diagnostisch zu sichern, müssen die gefürchteten Orte gemieden werden oder nur mit einem deutlichen Unbehagen durchgestanden werden. Die Panikstörung mit Agoraphobie zieht oft eine dauerhafte Einschränkung der Lebensqualität nach sich.

Die Prävalenz einer einzelnen Panikattacke liegt bei 22,7 %, die einer Panikstörung ohne Agoraphobie bei 3,7 % und die einer Panikstörung mit Agoraphobie bei 1,1 % (Kessler et al., 2006). Die Erkrankung beginnt durchschnittlich mit 28,9 Jahren und die maximale Ausprägung liegt um das 36. Lebensjahr (Bandelow, 2006). Häufig leiden Patienten mit einer Panikstörung auch an weiteren psychiatrischen Erkrankungen. Besonders hohe Komorbiditäten gibt es bei der Panikstörung mit Agoraphobie und Major Depression (38,5%), bei den spezifischen Phobien (75,2%), bei den sozialen Phobien (66,5%), bei den posttraumatischen Belastungsstörungen (39,6%) und dem Substanzmissbrauch als Komorbidität (37,3%) (Kessler et al., 2006).

### **1.2.2 Ätiologie von Panikstörungen**

Die Ätiologie der Panikstörung umfasst im Wesentlichen eine Interaktion von biologischen und psychosozialen Einflussfaktoren.

Die biologischen Einflüsse auf das Entstehen einer Panikstörung werden in einer Studie von Capps belegt. In dieser Studie wurde gezeigt, dass von 16 Kindern agoraphobischer Eltern 68 % die diagnostischen Kriterien einer psychischen Erkrankung gemäß DSM-III-R erfüllten, die meisten davon für Angststörungen (Capps et al., 1996). Dies kann jedoch neben biologischen Faktoren auch als Hinweis für psychosoziale Einflüsse, Modelllernen und andere sein. Hettema zeigte, dass die Konkordanzrate für Panikstörungen, bei monozygoten Zwillingen in mehreren

## Einleitung

Studien als zwei- bis drei- fach höher als bei dizygoten Zwillingen beschrieben wurde (Hettema et al., 2001).

In einem Review von Finn et al. wird argumentiert, dass die Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Panikattacken darstellt. Bei Knock-out Mäusen für Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), konnte ein stärkeres angstäquivalentes Verhalten gesehen werden (Finn et al., 2003). Diese Studien legen nahe, dass es einen biologischen Einfluss von CRH auf die Entstehung der Panikstörung geben könnte.

Gorman beschreibt ein neurobiologisches „Angstnetzwerk“ aus miteinander verknüpften Hirnregionen. Dieser „Angstkreis“ setzt sich zusammen aus den zentralen und basolateralen Kernen der Amygdala, welche mit dem Hippokampus, dem präfrontalen und orbitofrontalen Kortex, dem Thalamus, dem Hypothalamus, dem Locus coeruleus und dem periaquäduktalen Grau verschaltet sind. In diesem „Angstnetzwerk“ vermutet man eine Überempfindlichkeit oder eine Fehlregulation (Gorman et al., 1989, Gorman et al., 2000).

Ein Ungleichgewicht im Neurotransmitterhaushalt wird u. a. von Zwanzger und Deckert diskutiert. Besonders das Serotoninsystem, das noradrenerge System, das adenosinerge System und das GABA- System sind hierbei wichtig (Hoehn-Saric, 1982). Es wird eine veränderten Freisetzung der Neurotransmitter aus den serotonergen und noradrenergen Kerngebiete vermutet (Zwanzger & Deckert, 2007).

Die psychosozialen Aspekte werden in einer Studie von Bandelow erläutert. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Panikstörungen signifikant mehr traumatische Kindheitserlebnissen, wie z.B. Tod des Vaters, Isolation von den Eltern, elterlicher Alkoholabusus, Gewalt in der Familie oder sexueller Missbrauch, gemacht haben als die verglichenen Kontrollen. Nur 31,3 % der Panikpatienten, im Vergleich zu 62,9 % der Kontrollen, berichten über kein schweres traumatisches Erlebnis (Bandelow et al., 2002).

Zusammenfassend kann man sagen, dass meist nicht nur *eine* fehlerhafte Funktion zu einer Panikstörung führt, sondern dass die Auslöser bzw. Vulnerabilitätsfaktoren vielfältig interagieren und weder in ihren einzelnen Funktionen, noch in ihrem Zusammenspiel ausreichend bekannt sind.

### 1.2.3 Therapie von Panikstörung

Das Ziel in der Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie ist das Durchbrechen des Teufelskreises von Angst und Vermeidung. Dafür müssen die Patienten Wissen über die Krankheitsmechanismen vermittelt bekommen und sich Situationen aussetzen, in denen Paniksymptome entstehen (Subic-Wrana et al., 2006). Daraus ergeben sich, aus Sicht der

## Einleitung

Verhaltenstherapeuten, zwei Säulen der Therapie. Zum einen gibt es die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), welche Entspannungstechniken, Expositionen in vivo, imaginäre Expositionen und kognitive Techniken beinhaltet, und zum anderen die pharmakologische Therapie. In verschiedenen Studien und auch in Reviews und Metaanalysen konnte ein positiver Effekt der KVT in der Therapie der Angststörungen dargestellt werden (Arolt et al., 2009; Hofmann und Smits, 2008; Landon und Barlow, 2004). Unterschiedliche verhaltenstherapeutische Techniken sind in der Tabelle 1.2 aufgeführt. Auf weitere Therapiemöglichkeiten, z.B. im Rahmen einer psychodynamischen Therapie, wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

In einer Metaanalyse wurden KVT und psychopharmakologische Therapien miteinander verglichen. Beide Behandlungen zeigen eine ähnliche Effektivität bei akuten Angstsymptomen, aber die KVT führt auch nach dem Beenden der Therapie zu einer besseren Stabilität der Behandlungsziele (Gould et al., 1997; Gould et al., 1995). Die Kombinationstherapie von Psychopharmaka und Psychotherapie ist der alleinigen Pharmakotherapie überlegen (Furukawa et al., 2006).

**Tabelle 1.2:** Überblick über verhaltenstherapeutische Techniken in der Behandlung von Agoraphobie (modifiziert nach Bandelow, 1995)

<i>Systematische Desensibilisierung (Wolpe, 1958)</i>	Zusammen mit dem Psychotherapeuten werden die Angst auslösenden Stimuli nach dem „Angstgrad“ in eine hierarchische Reihenfolge gebracht. Der Patient muss sich dann <i>in der Vorstellung (Imagination)</i> mit diesen Stimuli konfrontieren, wobei von weniger Angst auslösenden Stimuli bis zu den intensiveren Stimuli nach und nach gesteigert wird.
<i>Expositionstherapie (Marks et al., 1983)</i>	Der Patient wird in der Realität ( <i>„in vivo“</i> ) mit den Angst auslösenden Stimuli konfrontiert (er muß z. B. in einem überfüllten Bus fahren). In der Regel wird der Patient sofort und massiv mit den Reizen überflutet ohne das er diese, im Sinne einer Flucht oder durch Ablenkung, vermeidet. Dadurch lernt der Patient, dass die Angstreaktion ganz von alleine abklingt und keine Gefahr darstellt. ( <i>„Flooding“</i> oder <i>„massierte Expositionstherapie“</i> ). Dem gegenüber steht die <i>„graduierte Expositionstherapie“</i> . Dabei nähert sich der Patient in Schritten an die am stärksten angstausslösenden Situationen an.

## Einleitung

<i>Kognitive Verhaltenstherapie (Beck et al., 1992)</i>	Da gutartige körperliche Sensationen wie beschleunigter Herzschlag von Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie als Zeichen einer drohenden Katastrophe fehlinterpretiert werden, werden diese negativen Kognitionen im Dialog mit dem Patienten modifiziert.
---	---

Die effektivste Psychotherapieform für phobische Störungen ist die Expositionstherapie (Chambless und Ollendick, 2001). Das Grundprinzip der Expositionsbehandlung ist, dass der Patient lernt, dass Angstattacken, vor allem die als bedrohlich empfundenen Körpersymptome, keine Gefahr für ihn darstellen und bewältigt werden können. Dafür ist es wichtig, dass sich die Patienten den Angstsituationen stellen und sich währenddessen nicht ablenken (Zwanzger und Deckert, 2007).

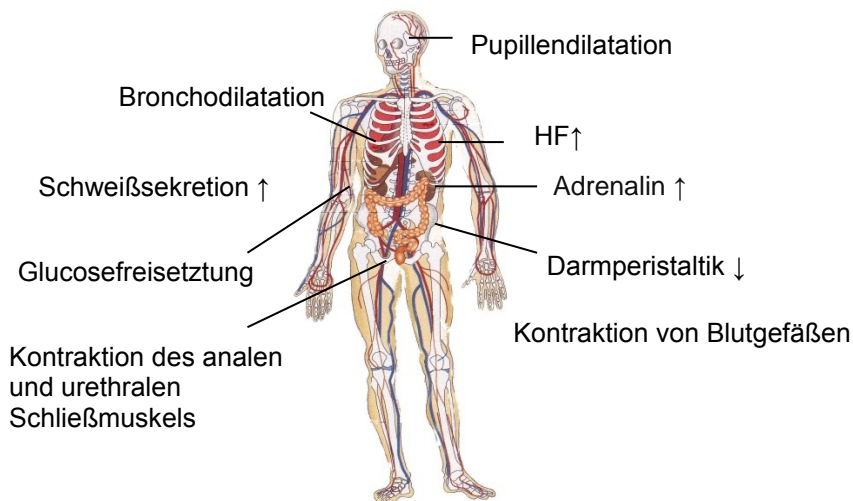
Neben der KVT ist die Psychopharmakotherapie mit anxiolytischen Substanzen wie SSRI, MAO- Hemmern, trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepinen eine effektive Behandlung für Angststörungen (Gould et al., 1997; Gould et al., 1995). In Deutschland sind zur medikamentösen Therapie momentan als Langzeittherapeutika SSRI (Paroxetin, Citalopram, Escitalopram) und Serotonin- Noradrenalin- Rückaufnahme- Hemmer (SNRI) (Venlafaxin) zugelassen. Bei schweren oder therapieresistenten Panikstörungen stellen trizyklische Antidepressiva (Imipramin, Clomipramin) eine mögliche Alternative da. Die Therapiedauer mit einem Antidepressivum sollte auch bei komplikationslosem Verlauf frühestens nach sechs Monaten beendet werden. In der Akutsituation sind Benzodiazepine zur Anxiolyse hoch wirksam, jedoch sollten sie nur in schweren Fällen und im Notfall eingesetzt werden und auch dann nur zeitlich begrenzt. Das Ziel der Pharmakotherapie ist nicht nur die Prävention von neuen Panikattacken, sondern auch die Reduktion der „Angst vor der Angst“ und des daraus resultierenden phobischen Vermeidungsverhaltens (Roy-Byrne et al., 2006). Bei stark ausgeprägter Symptomatik ist die Kombination von einem Medikament und Psychotherapie in der Anfangsphase der Therapie sinnvoll, um dem Patienten die Mitarbeit zu ermöglichen (Subic-Wrana et al., 2006).

### **1.3 Die Neuroendokrinologie von Stress**

Stress wird biologisch über zwei „Stressachsen“ vermittelt. Zum einen gibt es die Sympathikus-Nebennierenmark- Achse und zum anderen die Hypothalamus- Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse (engl. *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis* = HPA-Achse). Bei der Sympathikus- Nebennierenmark- Achse kommt es durch die Ausschüttung von Adrenalin

## Einleitung

zu der sogenannten „*fight or flight*“ Reaktion. Der Körper wird auf einen Kampf oder eine eventuelle Flucht vorbereitet. Es kommt zu einer Herzfrequenzsteigerung, vermehrter Glukosefreisetzung aus der Leber, Bronchodilatation, erhöhter Schweißsekretion, Erweiterung der Pupillen, Kontraktion der Blutgefäße von Haut, Gehirn, Skelettmuskulatur, Eingeweide und Verlangsamung des Verdauungstraktes mit verminderter Peristaltik, verringerter Extraktion von Verdauungssekreten und Kontraktion von analem und urethralem Schließmuskel (Busse et al., 2006).



**Abbildung 1.1: Reaktion des Menschen auf Stress**

Selye und Cannon entwickelten schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts biologische Theorien zur Stressentstehung. Demnach wird Stress durch externe und interne Stressoren ausgelöst. Im Folgenden wird das Gleichgewicht des Organismus gestört und er muss sich mit spezifischen und unspezifischen Reaktionen der neuen Situation anpassen (Busse et al., 2006).

Selye prägte den Begriff des allgemeinen Anpassungssyndroms. Es beschreibt den Zustand des Körpers nach Einwirkung eines Stressors wie Kälte, Hitze, Trauma, Infektion oder Anstrengung. Ist der Körper diesen Stressoren längere Zeit ausgesetzt, so kommt es zu dem Anpassungssyndrom, welches in drei Phasen abläuft. Es beginnt mit einer Ausschüttung von Glukokortikoiden und dem adrenokortikotropen Hormon (ACTH), anschliessend kommt es zu einer Sekretion von Mineralokortikoiden und schließlich endet es mit dem Erschöpfungsstadium bei dem es zu verschiedenen körperlichen Krankheiten kommt (Selye und Köbcke, 1953).

Bei der Panikstörung durchlebt der Patient die Einwirkung eines Stressors. Dieser Zustand kehrt bei jeder Panikattacke zurück. Nach der Theorie von Selye und Köbcke würde demnach ein Anpassungssyndrom stattfinden und man müsste bei diesen Patienten, je nach Stadium, eine

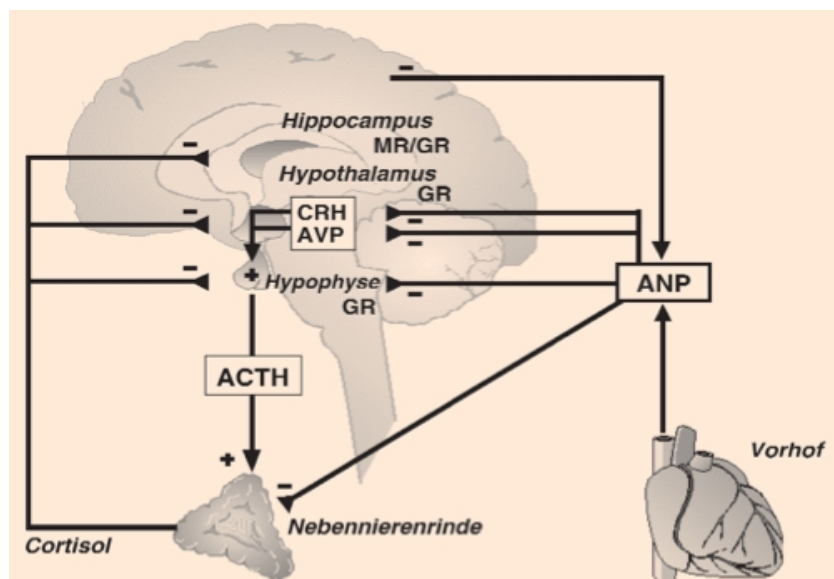


## Einleitung

erhöhte Ausschüttung von Glukokortikoiden und ACTH nachweisen und es könnte bis zu körperlicher Krankheit des Patienten kommen.

### 1.3.1 Die Reaktion des HPA-System als Antwort auf einen Stressor

Bei einer Aktivierung des HPA-System durch physischen oder psychischen Stress kommt es zu einer Ausschüttung von CRH aus den paraventriculären Neuronen des Hypothalamus. Das freigesetzte CRH zirkuliert über das Blut in den Hypophysenvorderlappen, wo es zu einer ACTH-Sekretion kommt. Das ACTH zirkuliert wiederum über das Blut und löst in der Nebennierenrinde eine Kortisol-Ausschüttung aus (siehe Abbildung 1.2). Kortisol wirkt, im Sinne eines negativen Feedback- Mechanismus, hemmend auf die CRH- und ACTH-Produktion im Hypothalamus und der Hypophyse. Dies geschieht direkt innerhalb von Minuten oder indirekt innerhalb von zwei Stunden. Dadurch wird eine überschießende Kortisol-Sekretion gehemmt (Munck et al., 1984).



**Abbildung 1.2:** HPA-Achse (Ströhle, 2003)

#### CRH

CRH wird im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus (PVN) und anderen Hirnregionen produziert. Es wirkt über Rezeptoren in dem Hypophysenvorderlappen und dem limbischen System, um eine Antwort des Körpers auf Stress zu koordinieren. Die Hauptaufgabe besteht in

## Einleitung

einer Aktivierung der HPA-Achse. Es führt zu einer CRH-Sekretion in den parvozellulären Neuronen des PVN und zur Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse (Aguilera, 1998). Hemmend auf das HPA-System wirkt das in den Myozyten des linken Herzvorhofs gebildete atriale natriuretische Peptid (ANP). ANP hemmt CRH und ACTH und ihm wird eine anxiolytische Wirkung nachgesagt (Ströhle et al., 1997; Ströhle et al., 1998). Dem gegenüber steht das CRH. In einer Studie von Dunn und Berridge konnte der anxiogene Effekt von CRH gezeigt werden (Dunn und Berridge, 1990). Die intrazerebroventrikuläre Injektion von CRH bei Nagetieren führt zu einer Angstgenese (Carrasco und Van de Kar, 2003), dahingegen führt die Inaktivierung von CRH-Rezeptor 1 bei Ratten zu einer Anxiolyse (Keck et al., 2001).

Das endokrin aktive CRH ist mit Arginin-Vasopressin (AVP) kolokalisiert (Ströhle, 2003). CRH und AVP werden pro Stunde ungefähr zwei bis dreimal pulsatil ausgeschüttet und unterliegen einem zirkadianen Rhythmus. Bei erhöhten CRH oder AVP Blutwerten wird die ACTH-Sekretion stimuliert. Die Tatsache, dass es während Stress-Situationen keine 1:1 Übereinstimmung der CRH/AVP-Freisetzung und ACTH-Sekretion gibt, lässt die Schlussfolgerung zu, dass es einen zusätzlichen ACTH-Sekretionsreiz gibt (Engler et al., 1989).

Es gibt nach Zoumakis und Chrousos eine Reihe von Krankheiten wie Angststörungen, Depression, Schlafstörungen und Suchtkrankheiten, bei denen CRH eine wichtige Rolle spielt. Die Entwicklung von effektiven Antagonisten ohne erhebliche Nebenwirkungen bleibt aber, laut den Autoren, bisher noch eine Herausforderung (Zoumakis und Chrousos, 2010).

### ACTH

ACTH wird in dem Hypophysenvorderlappen aus dem Vorhormon Proopiomelanokortin (POMC) mit Hilfe einer Konvertase synthetisiert und in Vesikel verpackt. CRH führt in der Hypophyse zu einer Freisetzung von ACTH. Dies wiederum führt, wie oben beschrieben, zu einer Glukokortikoid-Sekretion in der Nebennierenrinde (Stevens und White, 2010).

### Glukokortikoide

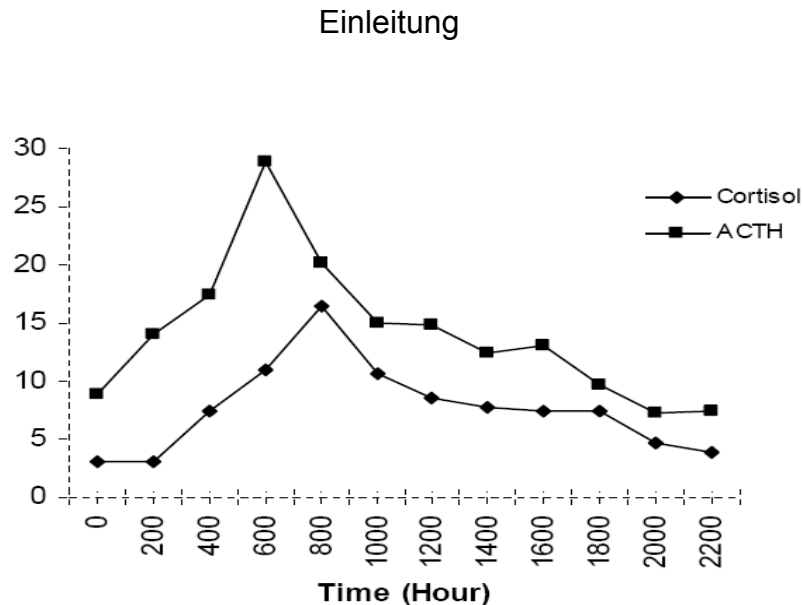
Glukokortikoide (GC) werden in der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde gebildet. Ihre Synthese aus Cholesterin und die pulsatile Sekretion werden unter anderem durch ACTH stimuliert. Aufgrund ihrer lipophilen Beschaffenheit können sie die Zellmembran passieren und intrazellulär an den Glukokortikoid Rezeptor (GR) binden (Smoak und Cidlowski, 2004). Der GR ist im Zytosol, in Abwesenheit von GC, an ein Hitzeschockprotein gebunden. Bindet nun das GC an den GR, kommt es zu einer Konformationsänderung des GR und der Rezeptor/Hormonkomplex dissoziiert in den Zellkern. Im Zellkern bindet der GR an das Glukokortikoid-

## Einleitung

responsive Element der DNA, wodurch die Proteinbiosynthese von anti- inflammatorischen Proteinen induziert wird (Heitzer et al., 2007).

GC wirken indem sie die Glukoneogenese steigern, die Glykogenspeicher auffüllen, vermindert Glukose in die Zellen aufnehmen, die Lipolyse steigern, die Lymphozyten hemmen und sie bewirken eine verstärkte Katecholaminwirkung. Dies alles führt zu einem erhöhten Glukosespiegel im Blut, zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut und zu einer Immunsuppression (Schmidt et al., 2005) Neben den zytosolischen GR gibt es auch an die Zellmembran gebundene GR. GC haben dadurch eine intrazelluläre Wirkung, auch genomischer Effekt genannt, und einen nichtgenomischen Effekt. Der genomische Effekt geht über das Glukokortikoid- responsive Element und beansprucht mehr Zeit. Der nichtgenomische Effekt wird zeitlich schnell über ein membranständiges G- Protein aktiviert (Heitzer et al., 2007). Das wichtigste GC im Hinblick auf die Stressantwort ist Kortisol. Kortisol kann nicht nur an den GR, sondern auch an den Mineralokortikoidrezeptor (MR) binden. Der MR hat eine 10- fach höhere Affinität für Kortisol und deswegen wird der GR nur bei hohen Kortisol-Spiegeln besetzt (de Kloet et al., 2005). Bei niedrigen Kortisolwerten werden vorrangig die MR besetzt. Beide zentralen Rezeptoren werden durch psychosozialen Stress herunterreguliert. Dadurch kommt es bei psychosozialen Stress zu einer geringeren Abnahme des Kortisolspiegels im Blut, da weniger Rezeptoren Kortisol binden können und somit mehr freies Kortisol im Blut messbar ist (Korte, 2001).

Kronfol et al. (1997) hat in einer Studie gesunden Probanden einen Tag lang alle zwei Stunden Blut abgenommen. In diesem Blut wurden die Kortisol- und die ACTH-Werte gemessen. Wie in Abbildung 1.3 zu sehen ist, gibt es eine zirkadiane Rhythmik der Hormonblutspiegel mit einem Peak in den Morgenstunden und einem Tiefpunkt in den Abendstunden. Wie zu erwarten war, liegt der ACTH-Peak ein bis zwei Stunden vor dem Kortisol-Peak. Die höchsten Kortisolspiegel werden gegen 8 Uhr morgens im Blut gemessen.



**Abbildung 1.3:** Zirkadianer Rhythmus von Kortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) und ACTH ( $\text{pg/ml}$ ) (nach Kronfol et al., 1997)

### 1.3.2 Bedeutung der Stresshormone für das Lernen und Vergessen aversiver Gedächtnisinhalte

Die Konditionierung ist ein grundlegender, entwicklungsgeschichtlich alter Anpassungsprozeß den man auch bei Tieren beobachten kann. Da die Furchtkonditionierung schnell lang anhaltende Gedächtnisinhalte schaffen kann, wird sie in der wissenschaftlichen Forschung gerne genutzt. Die Furchtkonditionierung wird in drei Teile aufgeteilt. Die Akquisition, in der man einen neutralen Reiz mit einem Stimulus paart und somit den konditionierten Stimulus generiert, die Rekonsolidierung, in der man entscheidet ob man den konditionierten Stimulus beibehält oder nicht, und die Extinktion, in der man weitere Verknüpfungen zu dem konditionierten Stimulus knüpft und diesen somit neu lernt (Pavlov 1927, Nader 2003, Myers und Davis 2002).

Pavlov hatte schon 1927 mit seinen Hunden die Konditionierung erforscht und beschrieben. Er hat einen neutralen Reiz (eine Glocke) geläutet und anschließend den Hunden essen gegeben. Nach einer kurzen Zeit lernten die Hunde, dass nach der Glocke das Essen kommt. Dies führte dazu, dass der Klang der Glocke eine Speichelsekretion auslöste (Pavlov, 1927). Wenn man dies Analog zu den Panikpatienten anwendet kommt man zu folgendem:

Die Patienten erleben in der U- Bahn eine Panikattacke. Dadurch lernen sie, dass die U- Bahn ein Ort ist an dem sie Panikattacken bekommen können. Dies führt zu einer allgemeinen Angst vor dem U-Bahn fahren, obwohl sie anfänglich nur vor der Panikattacke Angst hatten. Da es aber auch Extinktion gibt, haben die Patienten die Möglichkeit ihre Angst in der U- Bahn neu zu bewerten und neu zu lernen.

## Einleitung

Wenn wir etwas lernen, dann geschieht das durch die Verknüpfung von Neuronen. Bei der Extinktion werden diese Verknüpfungen nicht getrennt, sondern es werden weitere Verknüpfungen erstellt. Wenn die ersten Knotenpunkte durch erregende Neurone verknüpft werden, können die zweiten Verknüpfungen anhand von inhibitorischen Neuronen stattfinden. Dadurch wird die erste Verknüpfung aufgehoben, oder wissenschaftlicher formuliert, durch die neuronale Plastizität des zentralen Nervensystems können die inhibitorischen Neurone die exzitatorischen Neurone überlagern (Myers und Davis 2002). Die Expositionstherapie strebt als Ziele die Extinktion an. Durch die kontinuierliche Darbietung des konditionierten Stimulus (U-Bahn) kann der Patient neue neuronale Verknüpfungen erstellen und lernen das die U- Bahn nicht immer eine Panikattacke auslöst. Das bedeutet für den Patienten, dass er diese Kopplung von U- Bahn fahren und Angst entkoppeln kann, aber dadurch das die alte Verknüpfung nicht gelöscht wird, wird er nicht vergessen, dass er in der U-Bahn Angst haben kann.

Die Wirkung von Glucocorticoiden auf die Extinktion wird in einer Arbeit von de Quervain beschrieben. Die Patienten die vor der Exposition oral Kortison bekommen hatten, zeigten weniger Angst in sozialen Stress Situationen. Es wird diskutiert, dass GC über zwei Mechanismen die Extinktion beeinflussen. Zum einen wird unter dem Einfluss von GC der aversive Reiz neu erlernt und es kommt nicht mehr automatisch durch den aversiven Reiz zu der gespeicherten Furchtreaktion. Zum anderen festigen GC neu gewonnene Informationen (de Quervain et al., 2011). Für die Patienten würde das bedeuten, dass mit einem erhöhten Glucocorticoid- Spiegel im Blut während einer Expositionstherapie die Extinktion besser beeinflusst werden kann. Sie würden dadurch während der Exposition leichter neue neuronale Verknüpfungen erstellen können und somit die Situation neu lernen. Dies würde zu einer Angstreduktion führen.

### **1.3.3 Trierer Sozialer Stress Test**

Der Trierer Sozialer Stress Test (TSST) ist ein von Kirschbaum et al. entwickelter Test zur Messung der physiologischen Antwort auf Stressreize. Er besteht aus einer Erwartungsphase (zehn Minuten) und einer Testphase (zehn Minuten). Während der Testphase mussten die Probanden eine freie Rede halten und mathematische Aufgaben vor einer Zuhörerschaft bewältigen. In mehreren Studien wurde anhand des eben beschriebenen Protokolls physiologische Veränderung gemessen. Es kam zu einem Anstieg von ACTH, Kortisol (Serum und Speichel), somatotropem Hormon, Prolaktin und der Herzrate (Kirschbaum et al., 1993).

### **1.4 Die Stresshormone bei Patienten mit einer Panikstörung**

Es gibt drei Studien die das Stresshormonsystem während situativ getriggerten Panikattacken untersucht haben (Bandelow, Cameron, Woods). Von diesen drei Studien konnten zwei keinen Anstieg von Kortisol während einer Attacke nachweisen. Cameron et al. (1987) untersuchten acht Patienten mit Panikattacken und vier Kontrollen zu sechs vorgegebenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden sowie während neun spontaner Panikattacken. Die Patienten befanden sich für den Zeitraum der Studie in stationärer Betreuung. Die Hormonwerte, welche über eine Venenverweilkanüle entnommen wurden, unterschieden sich an den vorgegebenen Zeitpunkten nicht. Die Werte von Kortisol sowie Somatotropin und die Herzrate waren bei einigen Attacken erhöht, jedoch konnte kein signifikanter Wert ermittelt werden (Cameron et al., 1987). In der Studie von Woods et al. (1987) wurden 18 agoraphobische Patienten und 13 Kontrollen während einer Expositionstherapie untersucht. Zur Blutentnahme wurden die Angst auslösenden Orte verlassen. Es konnte wie bei Cameron et al. keine Aktivierung der Stresshormone beobachtet werden (Woods et al., 1987). Die einzige Studie, in der ein Konzentrationserhöhung von Kortisol während einer Attacke gemessen werden konnte, war von Bandelow et al. (2000). Es wurden 25 Patienten mit einer Panikstörung untersucht. Die Patienten mussten während der Panikattacken Speichelproben abnehmen und in ihrem Kühlschrank aufbewahren. Um einen Vergleich zu bekommen, sollten die Patienten 24 Stunden nach der Attacke eine erneute Speichelprobe abgeben. In den Speichelproben während der Attacke konnte ein signifikant höherer Kortisolwert gemessen werden als bei der 24 Stunden später gewonnenen Vergleichsprobe. Es konnte keine Korrelation zwischen der Attackenschwere und dem Kortisolanstieg beobachtet werden (Bandelow et al., 2000).

Aufgrund dieser uneinheitlichen Ergebnisse und der verschiedenen Versuchsanordnungen, sind weitere Studien zur Klärung der Frage, ob es zu einer Aktivierung der HPA-Achse unter in- vivo Exposition kommt, notwendig.

Wenn man bei Bungee- Jumpen den Kortisolwert und das subjektive Angstepfinden vor, während und nach dem Sprung dokumentiert, so kann man sehen, dass die Angst und der Kortisolwert vor und während des Sprungs erhöht sind und nach dem Sprung auf die Basalwerte absinken (Hennig et al., 1994). Bei unerfahrenen Fallschirmspringern sah man ebenfalls einen deutlichen Kortisolanstieg vor und während des Sprungs (Deinzer et al., 1997). Dies spricht für eine Kortisolerhöhung aufgrund einer situationsgebundenen Angst bei „gesunden Menschen“ (Alpers et al., 2003).

## Einleitung

Wie sich Panikstörungen auf das Stresshormonsystem auswirken ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Während einer Panikattacke erleben Patienten eine enorme Stresssituation. Wenn man davon ausgeht, dass Stress die HPA-Achse aktiviert, so müssten bei Patienten, während einer Attacke stark erhöhte Stresshormone im Serum messbar sein.

### 1.4.1 Kortisolbasalwert

Die Frage, ob Patienten mit einer Panikstörung erhöhte Basalwerte von Kortisol haben, ist nicht einheitlich zu beantworten.

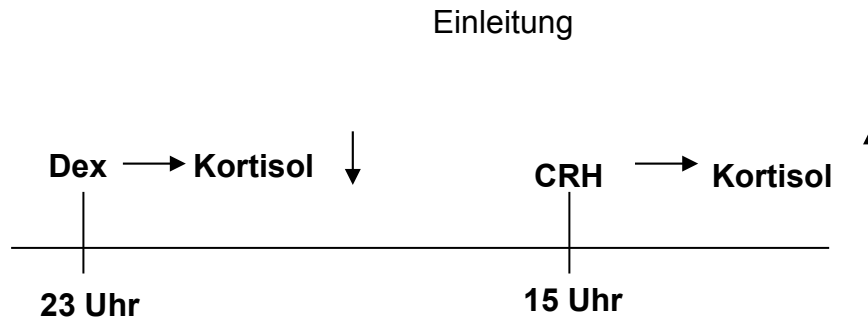
Abelson und Curtis (1996) konnten während des Tages keine erhöhten Kortisolwerte messen, jedoch waren die nächtlichen Werte bei Patienten höher als bei Kontrollen. Diskutiert wird dies anhand von Unterbrechungen während der Nachtruhe. Auch Vreeburg et al. (2010) konnte nur zu bestimmten Tageszeiten erhöhte Kortisolwerte messen. Die morgendlichen Kortisolwerte nach dem Aufstehen waren bei den Patienten mit Angststörungen höher als bei den Kontrollen, die abendlichen Werte unterschieden sich nicht voneinander.

Goldstein et al. (1987), Wedekind et al. (2000) und Kathol et al. (1988) konnten eine Erhöhung der basalen Kortisolwerte bei den Patienten messen. In einem Review von Abelson (2007) wird die unterschiedliche Studienlage durch die Dauer der Erkrankung erklärt. Demnach kann man nur bei Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer eine Erhöhung des Basalwertes messen.

### 1.4.2 HPA-Achsen- Stimulationstests

#### Dexamethason-Suppressions-Test und kombinierter Dexamethason/ CRH-Test

Mit Hilfe des Dexamethason- Suppresions- Tests (DST) und des kombinierten Dexamethason/ CRH-Suppresions-Tests können Funktionsstörungen der HPA-Achse nachgewiesen werden. Bei dem DST gibt man den Probanden am Vorabend um 23 Uhr Dexamethason, ein synthetisches Glukokortikoid. Am Folgetag wird Blut zur Kortisolbestimmung abgenommen. Bei dem kombinierten Dexamethason/ CRH-Test bekommen die Probanden zusätzlich um 15:00 Uhr am Versuchstag CRH intravenös gespritzt (siehe Abbildung 1.4). Die additive Gabe von CRH soll eine sensitivere Aussage ermöglichen (Schreiber et al., 1996). Bei gesunden Kontrollen würde man eine Dexamethason bedingte Unterdrückung des Kortisolwertes erwarten, CRH hingegen führt normalerweise zu einer verstärkten ACTH- und Kortisol-Sekretion.



**Abbildung 1.4:** *Dexamethason (Dex)/ CRH Suppressions-Test und die physiologische Wirkung auf Kortisol*

Bei psychiatrischen Erkrankungen fällt der DST häufig pathologisch aus. So konnte bei depressiven Patienten eine fehlende Unterdrückung der Kortisolantwort beobachtet werden. Dies wird als das „Nonsuppression“ bezeichnet (Carroll et al., 1976). Keine signifikante Kortisolsuppression durch Dexamethason konnte bei Patienten mit einer Panikstörung gezeigt werden (Curtis et al., 1982; Goldstein et al., 1987). Es wurde sogar das Gegenteil gezeigt. Erhardt konnte nach einer Vorbehandlung mit Dexamethason bei Patienten mit Panikstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine basale Erhöhung des Kortisolwertes messen, jedoch keine erhöhten ACTH-Werte (Erhardt et al., 2006).

Durch Gabe von CRH konnte bei Patienten mit einer Panikstörung im Vergleich zu Kontrollen keine adäquate Kortisol- und ACTH-Sekretion beobachtet werden (Roy-Byrne et al., 1986). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls eine abgeschwächte ACTH-Freisetzung nach CRH-Gabe, jedoch eine normale Kortisol-Sekretion (Holsboer et al., 1992). Eine verstärkte Kortisol-Sekretion konnte nach dem kombinierten Dexamethason/ CRH-Test durch Erhardt et al. gemessen werden. Es wurden drei Gruppen (Patienten mit Panikstörung, Patienten mit Depression und gesunde Kontrollen) miteinander verglichen (Erhardt et al., 2006). Auch in einer vorherigen Studie konnte gezeigt werden, dass der kombinierte Dexamethason/CRH-Test bei Patienten mit Panikstörung höhere ACTH- und Kortisol-Werte als bei Kontrollen zeigt, jedoch niedrigere Werte als bei depressiven Patienten (Schreiber et al., 1996).

#### *Befunde unter Verwendung des Trierer Social Stress Test (TSST)*

In einer Studie von Petrowski et al. (2010) wurden 34 Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie und 34 Kontrollen bezüglich ihres Verhaltens beim TSST untersucht. Bei beiden Gruppen wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen der TSST durchgeführt. Vor dem Test, währenddessen und nach dem Test wurden die Herzrate und die Kortisolkonzentration im Speichel gemessen. Beide Gruppen (Patienten und Kontrollen) zeigten einen ähnlichen Anstieg



## Einleitung

der Herzrate, aber erstaunlicherweise war die Kortisolantwort auf den TSST bei den Patienten nicht vorhanden. Bei 75 bis 80 % der Probanden ist normalerweise eine Kortisolantwort im Sinne einer erhöhten Konzentration des Hormons zu erwarten. In der genannten Studie konnte bei 82% der Kontrollen, aber nur bei 8,8% der Patienten eine Kortisolantwort gemessen werden. Am zweiten Tag fiel die Stressantwort noch geringer aus. In der Kontrollgruppe konnte man bei 59% und bei den Patienten bei 2,9 % eine Antwort messen. Die Kortisolbasalwerte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht (Petrowski et al., 2010).

Patienten mit sozialer Phobie wurden ebenfalls mit Hilfe des TSST untersucht. Es wurde bei diesen Patienten eine signifikant geringere Kortisol-Antwort auf den Stressreiz gemessen. Diese Ergebnisse legen den Verdacht nahe, dass es auch bei dieser Angststörung zu einer reduzierten HPA-Achsen-Aktivierung durch Stress kommt (Shirotzaki et al., 2009). Dies spricht, ebenso wie die vorherige Studie für eine inadäquate Stressantwort bei Patienten mit Angsterkrankungen.

Eine sechs Jahre zuvor durchgeführte Studie zeigte widersprüchliche Ergebnisse. Young, Abelson und Cameron untersuchten Patienten mit Depressionen, mit Angststörungen, mit beiden Erkrankungen zusammen und Kontrollen. Diese Gruppen wurden dem TSST ausgesetzt und währenddessen wurden ACTH- und Kortisol-Spiegel bestimmt. Die Patienten mit Depressionen und komorbiden Angststörungen zeigten eine signifikant gesteigerte ACTH-Antwort auf den psychosozialen Stressor. Die Kortisol-Antwort fiel ähnlich aus, jedoch konnte dort keine Signifikanz gezeigt werden. Dahingegen wurde bei den Patienten mit „reiner“ Depression bzw. Angststörung eine normale Stressantwort gezeigt (Young et al., 2004).

### **1.4.3 Das Stresshormonsystem bei respiratorisch oder pharmakologisch induzierten Panikattacken**

Bisher wurde auf die Frage, wie sich der Kortisolspiegel bei Patienten mit Panikstörung während psychosozialen Stress-Situationen (TSST) und in Ruhe (Kortisolbasalwert) verhält, eingegangen. Nun ist die weitere Frage, wie sich die Stresshormone während chemisch oder respiratorisch induzierten Panikattacken verhalten, naheliegend.

In einem Review von Graeff et al. konnte gezeigt werden, dass Panik erzeugende Agenzien wie Laktat und CO<sub>2</sub>, nicht die HPA-Achsen aktivieren. Cholezystokinin- Rezeptor- B Agonisten wie CCK4 und Pentagastrin erhöhen die Stresshormone unabhängig davon, ob die Probanden vorher Panikattacken hatten oder nicht. Das spricht somit eher für eine unspezifische Aktivierung der HPA-Achse durch Cholezystokinin- Rezeptor- B Agonisten und nicht durch die Panikattacke selber. Flumazenil, ein inverser Agonist des Benzodiazepin- Rezeptors, generiert keine verlässlichen Panikattacken und erhöht nicht die Konzentration der Stresshormone. Die

## Einleitung

pharmakologischen Agenzien Yohimbin ( $\alpha$ - 2 adrenerger Antagonist), Piperazin (mCPP), Fenfluramin (beides serotonerge Agenzien) und Koffein können bei Patienten und Kontrollen Panikattacken erzeugen. Bei diesen Agenzien konnte man eine Aktivierung der HPA-Achse sehen, aber es ist wieder nicht klar, ob diese Aktivierung durch das Agens direkt geschehen ist oder durch die vorangehende Panikattacke (Graeff et al., 2005). In der auch in diesem Review zitierten Studie von Ströhle et al. wurde eine Dissoziation von ACTH und Kortisol offen gelegt. Es konnte, bei durch CCK4 induzierten Panikattacken, eine ACTH-Erhöhung gemessen werden, jedoch wurde kein Kortisolanstieg gemessen (Ströhle et al., 2000).

**Tabelle 1.3:** Wirkung panikerzeugender Agenzien auf die HPA-Achse (Graeff et al., 2005).

<b>Panikerzeugende Agenzien</b>	<b>Anzahl der Studien</b>	<b>HPA-Achsen Aktivierung</b>
Laktat	10	Nein
CO <sub>2</sub>	4	Nein
CCK-4	7	Ja
	1	Nein
Pentagastrin	3	Ja
	1	Nein
Flumazenil	3	Nein
Yohimbin	3	Ja
MCP	7	Ja
	1	Nein
Fenfluramin	4	Ja
Koffein	2	Ja

## 1.5 Fragestellung und Hypothesen

### 1.5.1 Fragestellung

*In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, wie das Stresshormonsystem bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie während in-vivo Expositionen in einer „Floodingssituation“ reagiert.*

## Einleitung

Mit dieser Studie möchten wir herausfinden, ob es bei einer starken Stresssituation (in- vivo Exposition) zu einer „Stress-typischen“ Aktivierung kommt. Bisher gibt es einige Untersuchungen, die das Verhalten der Stresshormone während chemisch induzierter Panikattacken untersucht haben, allerdings gibt es zu spontanen oder situativ getriggerten Panikattacken nur drei Studien (Bandelow, Cameron, Woods) (siehe 1.4).

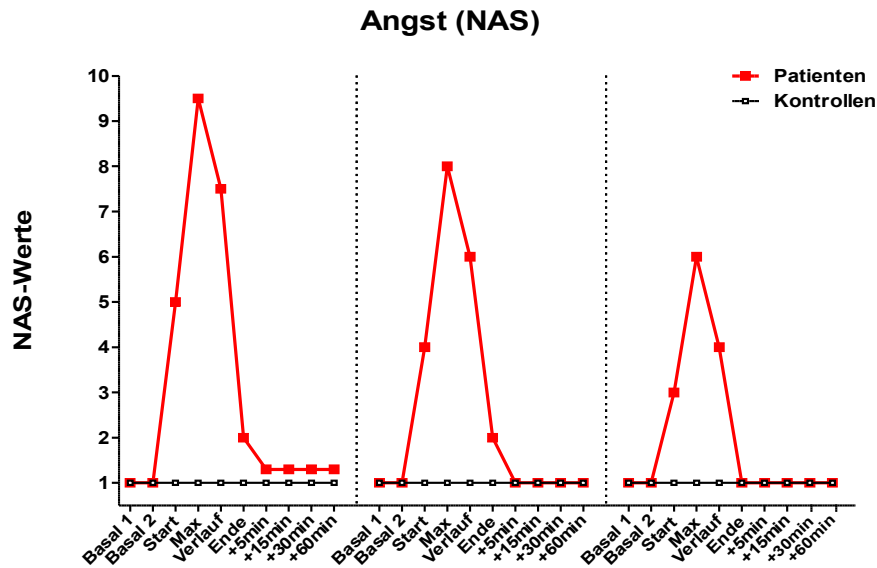
Diese Studie soll zeigen, wie sich Kortisol bei situativ induzierten Panikattacken während drei aufeinanderfolgenden Expositionen verhält. Des Weiteren wollen wir, neben Kortisol, auch den Verlauf der ACTH-Konzentration, ein Hormon welches die Kortisol-Sekretion fördert, während Panikattacken untersuchen. Einen weiteren Unterschied zu den Studien von Woods, Cameron und Bandelow bildet die Anordnung der Expositionen. Wir wollen die Hormone an drei aufeinanderfolgenden Expositionsterminen bestimmen. Dadurch kann man das Verhalten von Kortisol und ACTH bei wiederholter Exposition erforschen. Um die Hormonverläufe der Patienten während einer situativen Exposition in Bezug auf den natürlichen zirkadianen Rhythmus dieser Hormone sowie in Hinblick auf eine Reihe von Einflussfaktoren wie Bewegung, Körperposition, Stress durch Blutabnahme, Alter etc. besser einordnen zu können, haben wir der Patientengruppe eine nach Alter und Geschlecht zugeordnete gesunde Kontrollgruppe gegenübergestellt, die angstfrei denselben Ablauf der Expositionen durchläuft. Durch diese, für die Angstforschung neuen Aspekte, lassen sich folgende Hypothesen entwickeln:

### **1.5.2 Hypothesen**

Hypothese 1: Patienten entwickeln während der Expositionstherapie mehr Furcht als Kontrollprobanden.

Wir gehen davon aus, dass Patienten während einer Panikattacke stark erhöhte subjektive Angstwerte haben. Ein möglicher Verlauf der subjektiven Angstwerte ist in der Abbildung 1.5 graphisch dargestellt.

## Einleitung



**Abbildung 1.5:** Möglicher Verlauf der subjektiven Angstwerte von Patienten und Kontrollen

Hypothese 2: Bei Patienten kommt es während der Exposition zu einer stärkeren Stresshormonaktivierung als bei den Kontrollen. Dies zeigt sich für:

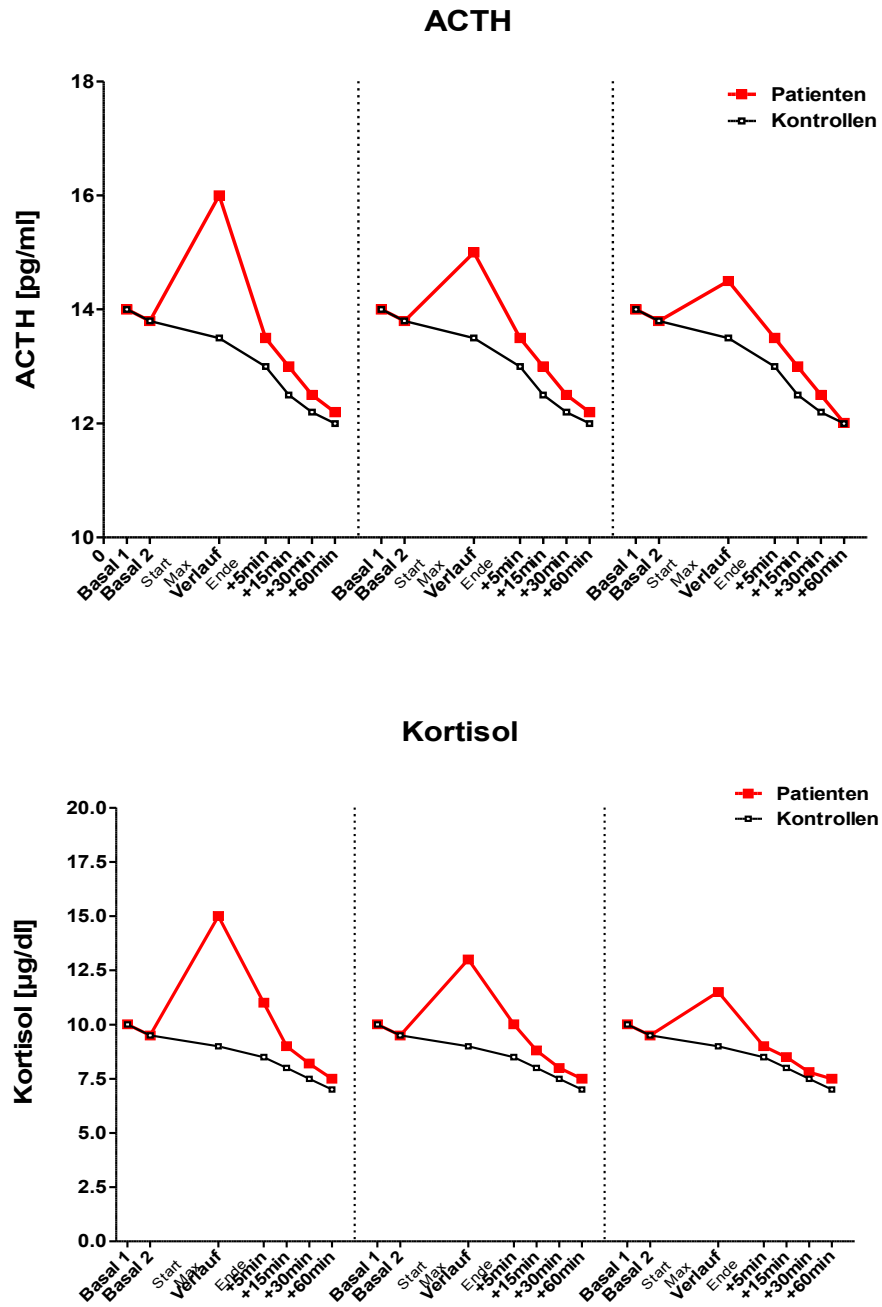
- a) ACTH
- b) Kortisol

In der möglichen Abbildung 1.6 sieht man, dass beide Gruppen gleiche Ausgangswerte von ACTH und Kortisol haben. Beim Betreten des Expositionsortes kommt es bei den Patienten zu einem deutlichen Anstieg beider Werte. Anschließend fallen die Hormonwerte der Patienten mit etwas Verzögerung auf das Level der Hormonwerte der Kontrollen ab.

Hypothese 3: Bei wiederholter Exposition nehmen die subjektiven Angstwerte ab.

Während des Therapiezeitraums an der Charité soll den Patienten geholfen werden, d.h. sie sollen lernen weniger Panikattacken zu erleiden und weniger Vermeidungsstrategien anzuwenden. Daher gehen wir davon aus, dass man den Therapieerfolg auch anhand geringerer subjektiver Angstwerte und verminderter Stresshormonausschüttungen beim Vergleich der ersten und der dritten Exposition sehen kann.

## Einleitung



**Abbildung 1.6:** Mögliche Hormonverläufe während den drei Expositionen

Hypothese 4: Bei wiederholter Exposition kommt es zu einer verminderten Stresshormonaktivierung von:

- a) ACTH
- b) Kortisol

## Einleitung

Wie bei der dritten Hypothese beschrieben, kann es sein, dass man bei der dritten Exposition eine geringere Stresshormonaktivierung im Vergleich zur ersten Exposition feststellen kann.

## **2 Methoden**

### **2.1 Stichprobe**

In der Analyse dieser Studie werden Daten von insgesamt 20 Patienten/Probanden zwischen 25-54 Jahre untersucht. Es gab zwei Gruppen. Eine Patientengruppe, bestehend aus zehn Patienten (sechs Frauen, vier Männer) mit Panikstörung und Agoraphobie aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin, und eine Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe wurde über Aushänge in Supermärkten rekrutiert und nach Geschlecht und Alter (+/- zwei Jahre) der Patienten ausgewählt. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder im Alter (Patienten: mittleres Alter 36,9 +/- 9,7 Jahre, Kontrollprobanden: mittleres Alter 37,3 +/- 9,6 Jahre) noch im Rauchverhalten (vier Raucher in jeder Gruppe).

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **2.2.1 Patientengruppe**

Die Patienten mussten neben der Diagnose einer Panikstörung mit Agoraphobie eine ausreichende Kommunikationsbereitschaft mit der Versuchsleiterin aufweisen. Das Ausfüllen von Fragebögen und die schriftliche Einwilligung waren obligat für die Studienteilnahme.

Die Diagnose der Panikstörung mit Agoraphobie wurde anhand der DSM IV Kriterien gestellt (siehe Kapitel 1.2.1). Die Schwere der Angststörung wurde durch den „*Clinical global impression*“ (CGI) eingeteilt. Die körperliche Gesundheit wurde unter Einbeziehung der körperlichen Untersuchung, eines EKG's, einer Blutuntersuchung und eines Drogenscreenings bestätigt. Die Auswertungen der Untersuchungen erfolgten durch einen Studienarzt. Ausschlusskriterien waren schwere andere psychiatrische Erkrankungen, schwere somatische Erkrankungen, Schwangerschaft oder Stillzeit und ein aufgehobener Tag- / Nacht- Rhythmus.

Die pharmakologische Therapie musste mindestens vier Wochen vor Beginn abgesetzt werden oder seit mindestens acht Wochen vor Studienbeginn konstant sein. Drei Patienten nahmen SSRI ein, drei Patienten nahmen Betablocker ein, zwei Patienten nahmen L- Thyroxin ein und eine Frau in jeder Gruppe nahm ein orales Kontrazeptivum ein. Ein Patient hatte eine komorbide soziale Angststörung und ein anderer eine komorbide Dysthymie sowie eine moderate generalisierte Angststörung.

Vor Beginn der Therapie, nach der Therapie, einen Monat nach der Therapie und fünf Monate nach der Therapie wurden die Patienten mithilfe der *Panik- und Agoraphobieskala* (Bandelow et

## Methoden

al., 1998), *Mobilitätsinventar Alleine und in Begleitung* (Chambless et al., 1985)), *Beck Angstinventar* (Beck & Steer 1993) und *Beck Depressionsinventar* (Beck & Steer 1988) untersucht. Die guten Ergebnisse der Therapie (50% Symptomreduktion) sind nicht Gegenstand dieser Arbeit und werden in der Doktorarbeit von Dr. med Luisa Köster bzw. der kürzlich erschienenen Publikation (Siegmund et al., 2011) detailliert beschrieben.

### 2.2.2 Kontrollgruppe

Die Probanden durften nicht an einer Panikstörung oder einer anderen schweren psychischen Störung erkrankt sein. Außerdem durften sie keine schwerwiegenden somatischen Erkrankungen haben, sich nicht in der Schwangerschaft oder der Stillzeit befinden, keine Teilnahme an einer Psychotherapie (aktuell oder innerhalb der letzten zwei Wochen), keine Teilnahme an einer anderen Studie, keine akute Suizidalität und keinen gestörten Tag- / Nacht- Rhythmus aufweisen. Alle Probanden mussten nach einer ausführlichen Aufklärung schriftlich einwilligen. Die psychische Gesundheit wurde mittels *M.I.N.I.* (Mini International Neuropsychiatric Interview, German Version 5.0.0, 1992), *HAM- A* (Hamilton 1969), *HAM- D* (Hamilton 1967), *Panik und Agoraphobieskala* (Bandelow et al., 1998), *Beck Angstinventar* (Beck und Steer 1993), *Beck Depressionsinventar* (Beck und Steer 1988) und *Mobilitätsinventar* (Chambless et al., 1985) eingestuft. Die körperliche Gesundheit wurde mit Hilfe einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, eines EKG's sowie einer umfangreichen Laborkontrolle (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, BilirubinT, Protein, Albumin, AST, ALT, AP,  $\gamma$ GT, INR, aPTT, Blutbild und Differentialblutbild, TSH, CDT, Drogenscreening im Urin) untersucht. Die Untersuchung der Kontrollprobanden wurde von mir als Medizinstudentin durchgeführt. Bei jeglichen Fragen konnte ich den Studienarzt kontaktieren.

### 2.3 Therapie

An der Charité wurde zur Behandlung der Panikstörung mit Agoraphobie eine vier- wöchige Therapie aufbauend auf dem Manual nach Margraf und Schneider (Margraf und Schneider, 1990) etabliert, welche sich aus acht Gruppensitzungen á 90 Minuten und drei individuellen Expositionen zusammensetzt. Die Wirksamkeit diese Therapie wurde 2005 von Hoffmann im Rahmen einer psychologischen Diplomarbeit evaluiert und nachgewiesen. Die kognitive Verhaltenstherapie in der Gruppe wurde von einer Psychologin sowie einem Co-Therapeuten durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, sodass in jeder Gruppe sechs Patienten waren. Von den insgesamt zwölf Patienten wurden zwei nicht in die Studie



## Methoden

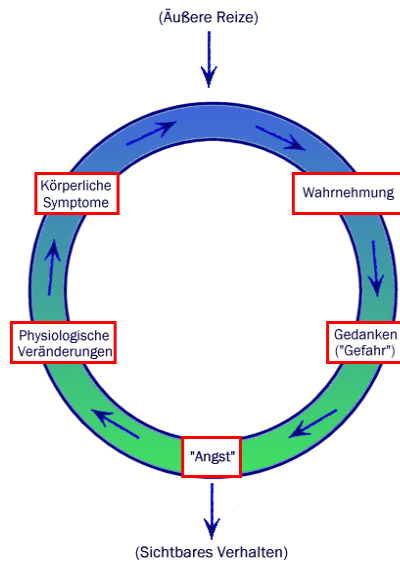
eingeschlossen, da bei dem einen Patienten keine Blutentnahmen möglich waren und der andere Patient die Blutentnahmen verweigerte.

### 2.3.1 Gruppentherapie

Die Gruppentherapie folgte dem an der Charité etablierten und modifizierten Manual zur Behandlung von Panikstörung und/ oder Agoraphobie von Margraf und Schneider, 1990. In der folgenden Tabelle 2.1 werden die Inhalte der acht Sitzungen in aller Kürze aufgeführt.

**Tabelle 2.1:** Die Inhalte der Gruppentherapiesitzungen nach dem an der Charité modifiziertem Manual von Margraf und Schneider.

1. Sitzung	Allgemeine Informationen zu Angsterkrankungen <i>(Vorstellungsrunde, allgemeine Natur der Angst, wann wird Angst zur Krankheit ?, welche Angststörungen gibt es?)</i>
2. Sitzung	Teufelskreis der Angst <i>(siehe Abb. 2.1)</i>
3. Sitzung	Körperliche Komponenten der Angst <i>(Hyperventilation, Imaginationsübungen)</i>
4. Sitzung	Sicherheits-, Vermeidungsverhalten und Einführung in die Expositionstherapie <i>(hilfesuchendes Verhalten, Vermeidung, Sicherheitssignale, Gedankenexperimente, Erläuterung des Therapiezieles)</i>
5. Sitzung	Vorbereitung Expositionstherapie
6. Sitzung	fehlerhafte Gedanken, logische Fehler und ihre Korrektur
7. Sitzung	Vulnerabilitäts-Stress-Modell und Stressbewältigung <i>(was ist Stress ?, Identifizieren mit den Stressoren, mögliche Ursache der Vulnerabilität, kurzfristige und langfristige Verfahren)</i>
8. Sitzung	Rückfallprävention <i>(Erstellen eines Notfallplans, Sicherung des Therapieerfolges, Ziele Setzen)</i>



**Abbildung 2.1:** Der Teufelskreis der Angst (nach Margraf und Schneider, 1990)

Mithilfe dieser Abbildung wird dem Patienten der Teufelskreis der Angst erklärt. Man kann durch somatische Symptome wie z.B. Palpitationen, Dyspnoe und Tachykardie nach körperlicher Belastung oder durch gedankliche Szenarien in den Teufelskreis einsteigen. Die Bedeutung liegt in der Bewertung dieser Reize als eine Gefahrenquelle, wodurch sich die körperlichen Symptome verstärken. Dies wiederum führt zu dem Gedanken einer Gefahrensituation. Um diesem Teufelskreis zu entkommen, verlassen die Patienten in der Regel die Situation und vermeiden eine erneute Konfrontation.

### 2.3.2 Expositionstherapie

Die Expositionstherapie beinhaltete pro Patient drei individuelle von Therapeuten geleitete in vivo Expositionen. In der zweiten bis vierten Therapiewoche wurde wöchentlich eine Exposition durchgeführt. Die Expositionen wurden von zwei medizinischen Doktoranden und einer Psychologin mit zusätzlich absolvierter Krankenschwesterausbildung durchgeführt. Wir arbeiteten nach der „flooding“ Technik, d.h. die Expositionen begannen mit dem vom Patienten am meisten gefürchteten Ort. Dafür mussten die Patienten vor Beginn der Expositionen eine sogenannte Angst- Hierarchie erstellen. Dort gaben sie an, welche drei Orte bei ihnen am meisten Angst generieren. An diesen drei Orten wurden die Expositionen durchgeführt. Die Expositionen fanden insgesamt an 15 verschiedenen Orten in und um Berlin herum statt (siehe Tabelle 2.2).

Um die Patienten daran zu hindern, während der Exposition Vermeidungsstrategien anzuwenden, fokussierten wir gegebenenfalls die Angst des Patienten. Diese Provokation wurde mit einer Beschreibung des Ortes begonnen („Sie sitzen in der U-Bahn, die Türen sind geschlossen, es ist eng.“) und konnte durch Gefahrenbeschreibung verstärkt werden („Die U-Bahn könnte stehen bleiben, wir könnten hier für Stunden festsitzen, die Luft würde sich verbraucht anfühlen.“). Weitere Maßnahmen zur Angstfokussierung waren das Alleinlassen des Patienten und als letzte, angststeigernde Maßnahme das angeleitete gemeinsame Hyperventilieren (=Hyperv.).

## Methoden

**Tabelle 2.2:** Expositionsorte der Patienten/ Probanden in Berlin. (Die sog. Panikbox ist eine Art von außen verschließbarer Wandschrank, in welcher der Pat. auf einem Stuhl im Dunklen sitzt.)

	Exposition 1	Exposition 2	Exposition 3
Patient/Proband 1	U-Bahn	S + U-Bahn	S + U-Bahn
Patient/Proband 2	Panikbox	Fernsehturm + Hyperv.	3D Kino
Patient/Proband 3	U-Bahn	S-Bahn	S-Bahn + Hyperv.
Patient/Proband 4	Berliner Unterwelten	Fernsehturm	Siegessäule
Patient/Proband 5	U-Bahn	Fernsehturm	Arbeitsamt
Patient/Proband 6	Grunewald	S-Bahn	Weg von der Charité zum Hauptbahnhof
Patient/Proband 7	Bus + Hyperv.	Fernsehturm	Panikbox
Patient/Proband 8	Fahrstuhl + Hyperv.	Fernsehturm	Panikbox + Hyperv.
Patient/Proband 9	Einkaufsmarkt	U-Bahn	Einkaufsmarkt + Hyperv.
Patient/Proband 10	Fernzug	Autofahrt auf der Autobahn	Siegessäule

### 2.4 Blutentnahmen und subjektive Angstwerte

Um eine mögliche Aktivierung des Stresshormonsystems bei situativ induzierten Panikattacken feststellen zu können, wurde den Patienten vor, während und nach der Exposition Blut entnommen.

Die Triggerung einer Panik- Attacke erfolgte durch das Aufsuchen der individuell angstbesetzten Situationen.

Die Expositionen begannen in unserer Klinik um ca. 13 Uhr mit dem Legen einer intravenösen Venenverweilkanüle, der ersten Blutentnahme (Basal 1) und der Erfassung der subjektiven Angst (Basal 1) mithilfe einer numerischen Analogskala (NAS) von 1-10, wobei 10 die maximal vorstellbare Angst darstellt und 1 keine Angst. Nach der Erfassung der ersten Werte sind wir mit den Patienten/Probanden in die Nähe des individuellen Expositionsortes gefahren. Dort erfolgte die zweite Messung der Hormonwerte anhand einer weiteren Blutentnahme und die Messung der subjektiven Angst (Basal 2). Anschließend betraten wir mit den Patienten die phobische Situation und erneut wurde die subjektive Angst eruiert (Start). Dann wurde ca. alle 5 bis 10 Minuten das aktuelle Angstempfinden erfragt und dokumentiert. Nachdem das Angstlevel auf das Maximum (Max) gestiegen war, warteten wir bis es auf der NAS um 2 Punkte gefallen war, um dann eine erneute Blutentnahme über die Venenverweilkanüle zu entnehmen (Verlauf). Dieses Warten hatte

## Methoden

den Grund, den therapeutisch wichtigen Abfall der Angst ohne Vermeidung durch die Blutentnahme zu stören. Wir blieben in der angstbesetzten Situation, bis die subjektive Angst Anfangswerte erreichte (Ende). Fünf, 15, 30 und 60 Minuten danach wurde die subjektive Angst erfragt sowie Blutproben entnommen (+5min, +15min, +30min, +60min). Zusammenfassend wurde bei jeder Exposition an 7 Zeitpunkten Blut zur Hormonbestimmung von ACTH und Kortisol abgenommen und an 10 Zeitpunkten der subjektive Angstwert dokumentiert. Die Tabelle 2.3 und die Abbildung 2.2 zeigen eine Übersicht über das Vorgehen.

**Tabelle 2.3:** Einteilung subjektiver Angst (NAS) und Blutentnahmen (BE) während der Expositionstherapie

Basal 1	BE 1	NAS 1	Unmittelbar nach Legen der Venenverweilkanüle in der Klinik
Basal 2	BE 2	NAS 2	5 Minuten vor Start der Exposition
Start		NAS 3	Start der Exposition
Max		NAS 4	Maximaler Angstwert während der Exposition
Verlauf	BE 3	NAS 5	Bei Exposition, nachdem die maximale Angst um 2 Punkte auf der NAS gesunken war
Ende		NAS 6	Ende der Exposition
+5min	BE 4	NAS 7	5 Minuten nach Ende der Exposition
+15min	BE 5	NAS 8	15 Minuten nach Ende der Exposition
+30min	BE 6	NAS 9	30 Minuten nach Ende der Exposition
+60min	BE 7	NAS 10	60 Minuten nach Ende der Exposition

Die Blutproben wurden am Expositionsort über die Venenverweilkanüle entnommen, ohne dass dabei die Exposition unterbrochen wurde. Pro Entnahmezeitpunkt wurden 9 ml Blut entnommen und in einem EDTA- Röhrchen (1,6 mg EDTA pro ml Blut) aufgefangen. Den EDTA- Röhrchen wurde vor Beginn der Expositionen je 0,03 ml Trasylol (Aprotinin) beigelegt. Es wurde darauf geachtet, dass die Blutentnahmen die Patienten möglichst wenig von der Expositionstherapie ablenkten, indem sie angeleitet wurden, sich weiter auf die exponierte Situation zu konzentrieren. Dafür wurden die oben genannten Techniken verwandt, wie etwa das genaue Beschreiben des Ortes und Schilderung von eventuellen Gefahren. Die beschrifteten Blutproben wurden bis zum Eintreffen in der Charité in einem Eisbehälter transportiert. Dort wurden sie 10 Minuten bei 4000 U/min und bei 4°C zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde abpipettiert und bis zur Analyse bei -85 °C tiefgefroren.

Mit den zu jedem Patienten zugeteilten Kontrollprobanden gingen wir an die gleichen Orte und hielten uns streng an die Expositionsprotokolle der Patienten. Das heißt, wenn Patient 1 die erste Exposition in der U- Bahn hatte und dort hyperventilieren musste, so fand bei dem

## Methoden

Kontrollprobanden 1 die erste Exposition in der gleichen U- Bahn- Linie statt und es wurde ebenfalls hyperventiliert.

### **2.5 Hormonbestimmungen**

Die Analyse von Plasma Kortisol erfolgte mithilfe eines Radio- Immuno- Assay DSL-2100® bei Diagnostic Systems Laboratories (DSL, Webster, USA) und Plasma ACTH wurde mit Immulite2000® (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA) analysiert. Intra- und inter- Assay Variabilität betrug 8,4 - 11,1% und 8,9 - 11,5% für Kortisol und 6,7 - 9,5% und 6,1-10% für ACTH.

### **2.6 Statistische Auswertung**

Anhand der Hypothesen, welche in der Einleitung unter 1.5.2 formuliert wurden, wurden die Daten statistisch ausgewertet. Jede Hypothese wurde mit zwei unterschiedlichen Auswertungsmethoden berechnet.

**Auswertungsmethode A:** Bei dieser Methode haben wir die Flächen unter den Kurven (AUC) pro Exposition mit Hilfe der Trapezformel (s. u.) berechnet. Die Zeit zwischen den Zeitpunkten „Basal 1“ und „Basal 2“ (in der Formel =  $(t_2-t_1)$ ) und zwischen den Zeitpunkten „Basal 2“ und „Start“ (in der Formel =  $(t_3-t_2)$ ) wurde standardisiert, indem ein Mittelwert über alle Patienten sowie die drei Expositionen für den jeweiligen Differenzwert eingesetzt wurde. Die Strategie war für die Vergleichbarkeit der AUC- Werte zwischen den Patienten notwendig, da die Zeit zwischen dem Legen der Venenverweilkanüle (Basal 1) und dem Start der Exposition (Start) bei jedem Patienten unterschiedlich lang war. Es war nicht möglich diese Zeit zu standardisieren, da wir mit jedem Patient einen individuellen Expositionsort aufgesucht haben und dies unterschiedlich viel Zeit in Anspruch nahm. Diese organisatorisch bedingte leicht unterschiedliche Zeitachse würde sich auf die AUC deutlich stärker artifiziell auswirken als der Einfluss der nur sehr geringen Variation der in dieser Zeit ablaufenden individuellen zirkadianen Rhythmik der untersuchten Hormone. Die Zeitachse von Patient und zugeordnetem Probanden wurde exakt eingehalten.

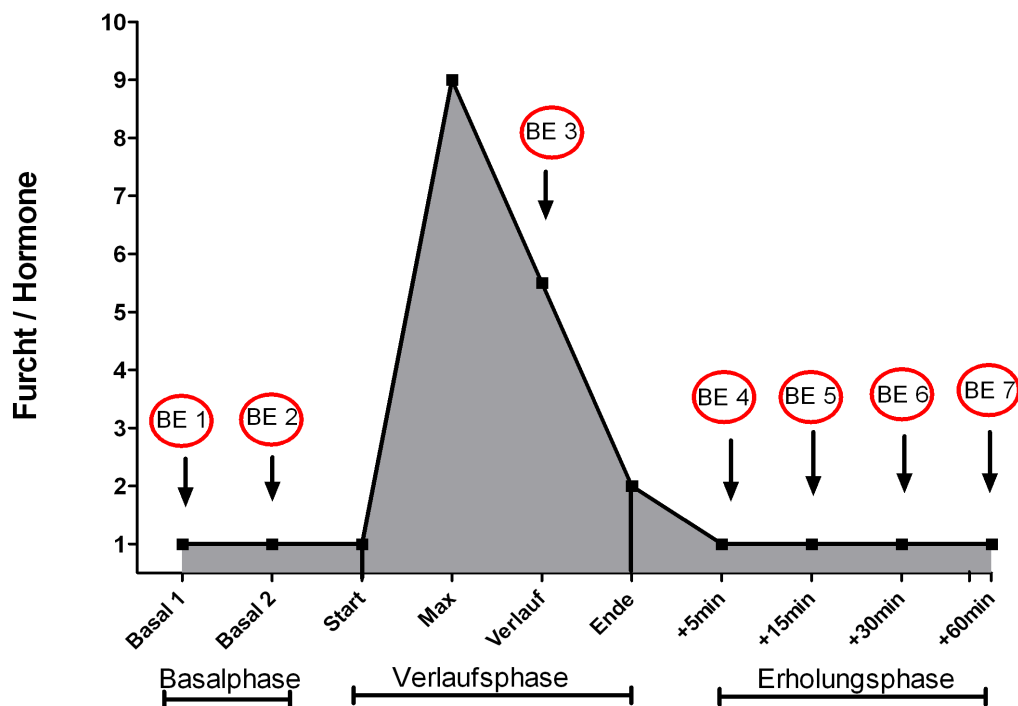
$$AUC = \frac{y_2 - y_1}{2} \times (t_2 + t_1) + \frac{y_3 - y_2}{2} \times (t_3 - t_2) + \dots + \frac{y_n - (y_{n-1})}{2} \times (t_n - (t_{n-1}))$$

**Abbildung 2.2:** Trapezformel zur Berechnung der Flächen unter den Kurven

## Methoden

Mit den AUC- Werten der einzelnen Expositionen haben wir eine 2-faktorielle (Gruppe (2) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA gerechnet. Dabei war die Gruppe (Patienten, Kontrollen) der unabhängige Faktor, oder auch *between- subject- factor*, und die Expositionen (Expo1, Expo2, Expo3) waren der Messwiederholungsfaktor, oder auch *within- subject- factor*.

**Auswertungsmethode B:** Um die verschiedenen Abschnitte der Exposition genauer betrachten zu können, haben wir die Exposition in drei Phasen aufgeteilt. Die erste Phase (Basalphase) beinhaltet die Angst- und Hormonwerte vor dem Betreten des Expositionsortes, die zweite Phase (Verlaufsphase) beginnt mit dem Start der Exposition am Expositionsort und endet beim Verlassen des Expositionsortes und die letzte Phase (Erholungsphase) schließt sich an die Verlaufsphase an und endet 60 Minuten nach Verlassen des Expositionortes mit der letzten Blutentnahme.



**Abbildung 2.3:** Die drei Phasen der Exposition, die in jeder Phase ablaufenden Blutentnahmen und die Erfassung subjektiver Angst.

Daraus ergibt sich:

## Methoden

**Tabelle 2.4:** Phaseneinteilung für die subjektive Angstwerte und die Hormonwerte

	NAS- Werte	Hormonwerte
<b>Basalphase</b>	Basal1 + Basal2	Basal1 + Basal2
<b>Verlaufphase</b>	Start + Max + Verlauf	Verlauf
<b>Erholungsphase</b>	Ende + (+5min) + (+15min) + (+30min) + (+60min)	(+5min) + (+15min) + (+30min) + (+60min)

Für jede Phase und jeden Patienten /Kontrollprobanden haben wir einen Mittelwert gebildet. Anschließend konnten wir die Phasen mit einer 3-faktoriellen Messwiederholungs-ANOVA (Gruppe (2) x Expo(3) x Phase (3)) berechnen. Dabei waren die Gruppen (Patient / Kontrolle) der unabhängige Faktor und die Expositionen (Expo1, Expo2, Expo3) sowie die Phasen (Basalphase, Verlaufphase, Erholungsphase) der Messwiederholungsfaktor.

Die Varianz in den Grafiken wird als Standardfehler des Mittels (SEM) angegeben.

Hypothese 1: (Patienten entwickeln während der Expositionstherapie mehr Furcht als Kontrollprobanden.) → Bei der Varianzanalyse betrachten wir vor allem den Haupteffekt der Gruppe sowie deren Interaktionen. Dadurch kann ein eventueller Gruppenunterschied erkannt werden.

Hypothese 2: (Bei Patienten kommt es während der Exposition zu einer stärkeren Stresshormonaktivierung als bei den Kontrollen.) → Hierbei liegt das Augenmerk wie bei Hypothese 1 auf dem Haupteffekt der Gruppe sowie deren Interaktionen.

Hypothese 3: (Bei wiederholter Exposition nehmen die subjektiven Angstwerte ab.) → Um diese Hypothese zu prüfen, interessiert uns vor allem der Haupteffekt der Expo sowie deren Interaktionen.

Hypothese 4: (Bei wiederholter Exposition kommt es zu einer verminderten Stresshormonaktivierung.) → Auch hier interessiert uns, wie bei Hypothese 3, der Haupteffekt der Expo und deren Interaktionen.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Hypothesen auf  $p = < 0,05$  getestet. Die Signifikanzniveaus sind wie folgt gekennzeichnet:  $p = < 0,05$  entspricht \*,  $p = < 0,01$  entspricht \*\* und  $p = < 0,001$  entspricht \*\*\*.

## Methoden

Bei den Varianzanalysen mit Messwiederholung wurde stets der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. Wurde dort ein  $p = < 0,1$  festgestellt, so wurde die Sphärizität nicht angenommen und die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse- Geisser adjustiert.

Zur statistischen Auswertung der Daten haben wir *IBM SPSS Statistics Version 18* verwendet. Post-hoc-Analysen wurden - angepasst an die gefundenen Effekte und sich daraus ergebenden Notwendigkeiten des Einsatzes unterschiedlicher statistischer Tests zur Lokalisation - mit nachgeschalteten weniger komplexen Varianzanalysen oder mit multiplen t-Tests für abhängige oder unabhängige Mittelwerte durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde dabei nach Bonferroni adjustiert. Die Grafiken wurden mit *GraphPad Prism 5.02* erstellt.

Logarithmus:

Zahlreiche Verteilungen von im Gelände beobachteten Messgrößen entsprechen nicht einer Normalverteilung. Um die Verteilungseigenschaften der Daten als Voraussetzung für eine zuverlässige statistische Analyse zu verbessern, kann man die Daten transformieren, so dass sie dann besser einer bekannten Verteilung folgen. Als geeignet werden hier die log- normale Transformation und die Rangtransformation angesehen, da sie den Einfluss von „Ausreißer-Werten“ reduzieren (Limpert et al., 2001). Wir haben unsere ACTH- und Kortisol-Werte vor der statistischen Analyse mit dem 10 Logarithmus transformiert und anschließend analysiert.

### **Anmerkung:**

Bei einer Patientin konnten wir bei der dritten Exposition kein Blut entnehmen. Damit sie dennoch in die Analysen eingehen konnten, haben wir für die dritte Exposition die Mittelwerte aus den beiden vorherigen Expositionen gebildet.

$$(Expo1\ Kortisol1 + Expo2\ Kortisol1) / 2 = Expo3\ Kortisol1$$

Analog zu der eben aufgeführten Rechnung haben wir die Kortisolwerte 1-7 sowie die ACTH Werte 1-7 der Exposition 3 gebildet.

Bei der Kontrollprobandin von dieser Patientin haben wir den gleichen Mechanismus zur Extrapolation des Wertes verwendet wie bei der Patienten.

Für den ACTH-Wert führten wir die gleiche Methodik durch. Wir haben uns für diese Methode entschieden, da die Patientin und die Kontrollprobandin ansonsten aus der Analyse hätten ausscheiden müssen. Dabei hätten die Werte der ersten beiden Expositionen nicht berücksichtigt werden können und somit wäre die Analyse mit weniger Daten gemacht worden als es eigentlich gegeben hätte.



## 3 Ergebnisse

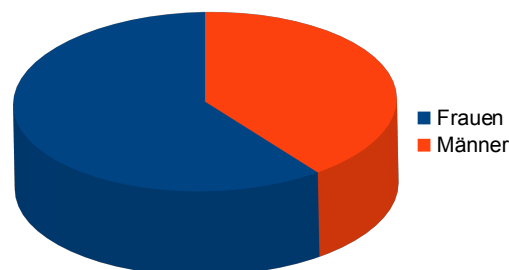
### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

#### 3.1.1 Fallzahl

Die Fallzahl unserer Stichprobe beträgt  $N=20$ . Es gab 2 Gruppen mit je 10 Patienten bzw. Probanden. Da wir bei einem Patienten bei der dritten Exposition kein Blut entnehmen konnten, haben wir diesen Blutwert wie oben beschrieben aus den Mittelwerten der beiden ersten Expositionen des Patienten generiert. Das Gleiche haben wir bei einem Probanden der Kontrollgruppe gemacht. Dort fehlte uns allerdings nur die letzte Blutentnahme der dritten Exposition. Wir haben uns für diese Vorgehensweise entschieden, da sonst die beiden Probanden nicht in die statistische Auswertung hätten aufgenommen werden können (siehe Anmerkung im Kapitel 2.6). Das heißt, wir konnten abwägen, ob es ehrlicher ist, die beiden ersten Expositionen nicht zu zeigen, obwohl die Werte vorhanden sind, oder ob man die drei Werte (Mittelwert Basal, Mittelwert Verlauf, Mittelwert Erholung) der letzten Exposition als einen Mittelwert aus den vorherigen Expositionen bildet. Für die zweite Variante haben wir uns letztlich entschieden. Somit hatten wir nach der Extrapolation der Werte wieder eine Fallzahl von  $N=20$ .

#### 3.1.2 Verteilung von Alter und Geschlecht

In beiden Gruppen hatten wir sechs Frauen und vier Männer. Die Probanden waren zwischen 25 und 54 Jahre alt.



**Abbildung 3.1:** Geschlechterverteilung der Stichprobe

#### 3.1.3 Klinische Beschreibung

Den Schweregrad der Erkrankung haben wir mit dem *HAM- A* (Hamilton 1969), *Panik und Agoraphobieskala* (Bandelow et al., 1998), *Beck Angstinventar* (Beck und Steer 1993), *Beck Depressionsinventar* (Beck und Steer 1988) und *Mobilitätsinventar* eingeordnet. Die folgende

## Ergebnisse

Tabelle soll einen Überblick über die Schwere der Erkrankung bei Patienten und Probanden geben:

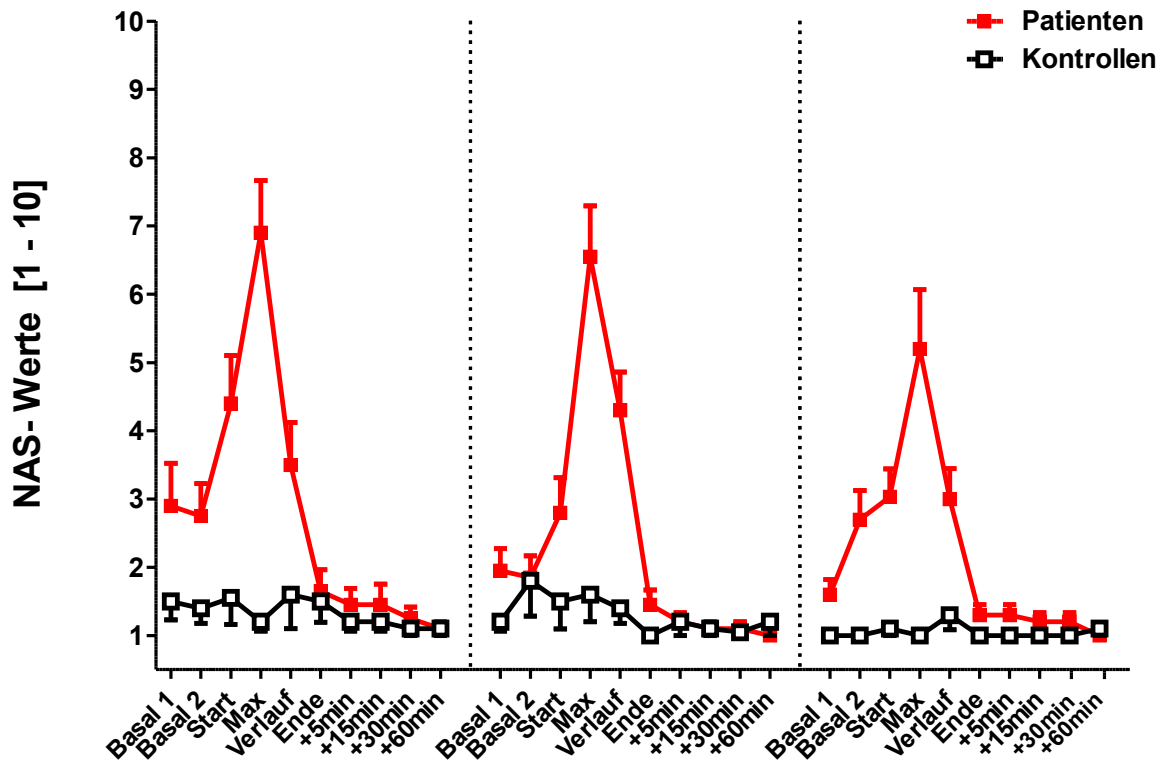
**Tabelle 3.1:** Überblick über die Ergebnisse von HAM-A, PAS, BAI, BDI und MI bei Patienten und Probanden

	Patienten/Probanden	Mittelwert	Standardabweichung
<b>HAM-A</b> <b>(0 - 56 Punkte)</b>	Patient	14	6,80
	Proband	3,8	1,03
<b>PAS</b> <b>(0 – 56 Punkte)</b>	Patient	23,3	7,70
	Proband	0,6	0,84
<b>BAI</b> <b>(0 - 63 Punkte)</b>	Patient	17,4	6,62
	Proband	1,3	1,42
<b>BDI</b> <b>(0 - 63 Punkte)</b>	Patient	11,6	7,29
	Proband	1,3	1,42
<b>MI begleitet</b> <b>(26 - 130 Punkte)</b>	Patient	53,55	156,14
	Proband	28,20	3,73
<b>MI alleine</b> <b>(27 – 135 Punkte)</b>	Patient	68,70	20,56
	Proband	30,20	4,52

### 3.2 Angstverläufe während der Expositionstherapie

Die Patienten zeigen vor Beginn der Exposition einen leichten Anstieg der subjektiven Angst. Beim Betreten des Expositionsortes steigt die Angst deutlich an und fällt in der Erholungsphase bis auf die Werte der Kontrollgruppe ab bzw. unter Baseline- Niveau. Die Kontrollprobanden empfanden, wie zu erwarten war, keinen Anstieg der subjektiven Angst beim Betreten der für sie nicht Angst erzeugenden Situation. Allerdings sieht man in der Abbildung 3.2 auch bei den Kontrollprobanden minimale Auslenkungen der Graphen für die subjektive Angst, vor allem in den ersten beiden Expositionen. Bei wiederholter Exposition kann man einen niedrigeren Ausgangswert der subjektiven Angst sowie eine verminderte Angststeigerung der Patienten erkennen.

## Angst (NAS)



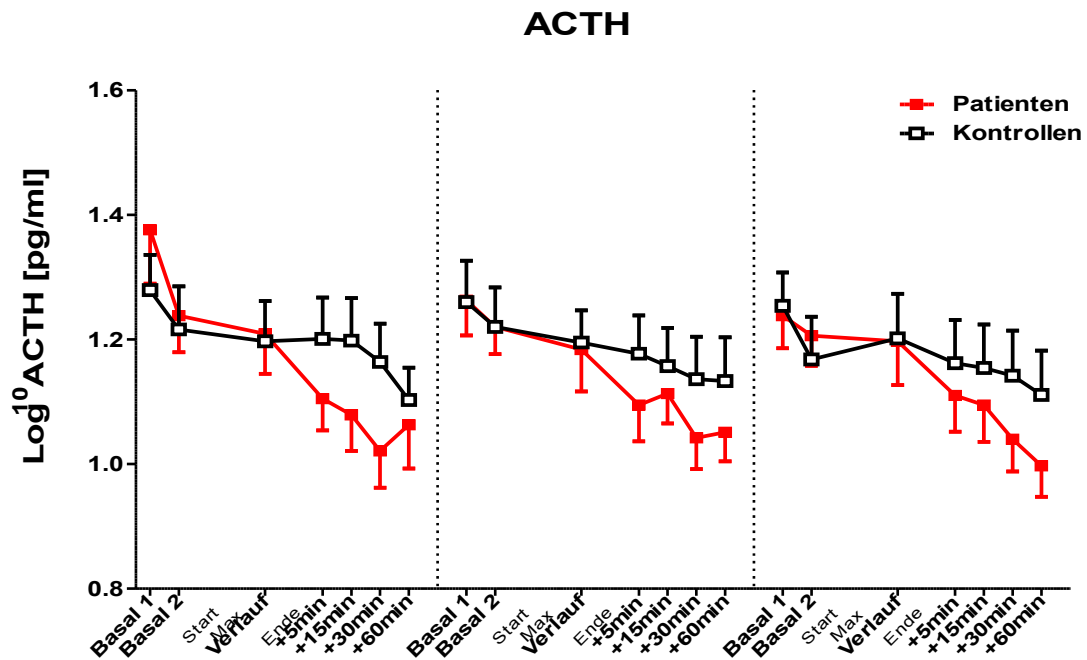
**Abbildung 3.2:** Subjektive Angstwerte der Patienten und Kontrollen während dem Expositionstag

### 3.3 Hormon-Verläufe während der Expositionstherapie

#### 3.3.1 ACTH

Die ACTH-Verläufe unterschieden sich deutlich von den Kortisolverläufen. Man kann sehen, dass beide Gruppen zu Beginn der Exposition ähnliche ACTH-Spiegel aufweisen und dass sie sich erst gegen Ende der Exposition unterscheiden. Wie bei dem Kortisolspiegel sieht man, dass es an allen drei Expositionen zu einer Abnahme des ACTH-Wertes über den Tag hinweg kommt. Auch sieht man, dass es zu keine Aktivierung beim Betreten des Expositionsortes kommt.

## Ergebnisse

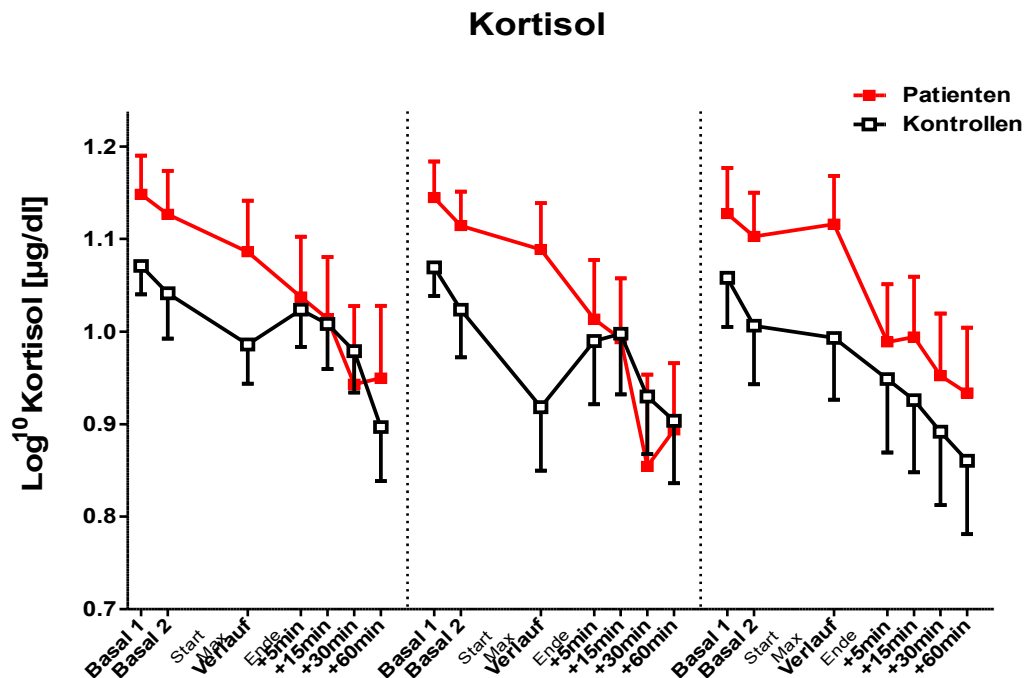


**Abbildung 3.3:** ACTH-Verlauf während dem Expositionstag bei Patienten und Kontrollen

### 3.3.2 Kortisol

Wie in der Abbildung 3.4 ersichtlich ist, hatten die Patienten zu Beginn der Messungen, in der Phase der Erwartungsangst, einen erhöhten Kortisolspiegel im Vergleich zu den Kontrollen. Während der Exposition können wir in den ersten beiden Terminen keinen Anstieg der Kortisolkonzentration erkennen. In der letzten Exposition sehen wir einen Anstieg des Kortisols in der Verlaufs- Blutentnahme. Bei den Blutentnahmen, die nach der Exposition stattfanden, kann man eine Angleichung der Werte der beiden Gruppen erkennen. An allen drei Tagen kann man bei Patienten und Kontrollen eine Abnahme des Kortisolwertes über die Dauer der Expositionen hinweg feststellen.

## Ergebnisse



**Abbildung 3.4:** Kortisolverlauf während dem Expositionstag bei Patienten und Kontrollen.

### 3.4 Hypothesentestung

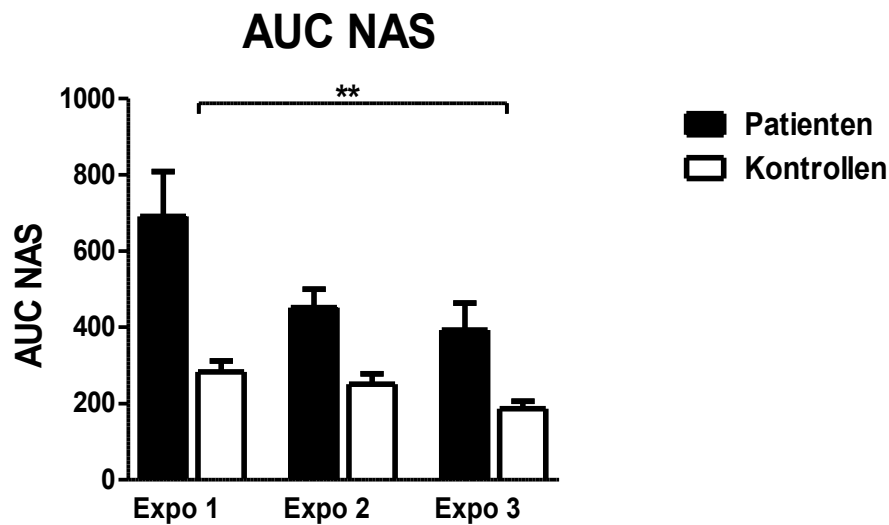
#### 3.4.1 Hypothese 1 (Unterscheiden sich Patienten von Kontrollen bezüglich ihrer Angst?)

Um die Hypothese 1 zu beantworten, interessieren uns in der Varianzanalyse vor allem der Haupteffekt der Gruppen sowie die Interaktionen der Gruppen.

##### a) AUC- Analyse (Gruppe (2) x Exposition (3)):

Bei der AUC - Analyse können wir einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ( $p=0,001^{**}$ ) und keinen signifikanten Interaktionseffekt sehen (siehe Tab. 3.2). Dies bedeutet, dass sich zu allen drei Expositionen Patienten und Probanden signifikant in ihren Angstwerten unterschieden. Eine Post-hoc-Analyse ist damit nicht notwendig.

## Ergebnisse



**Abbildung 3.5:** AUC der subjektiven Angstwerte in den drei Expositionen.

**Tabelle 3.2:** 2- faktorielle (2 (Gruppe) x 3 (Expo)) Messwiederholungs-ANOVA von den AUC's der subjektiven Angstverläufe.

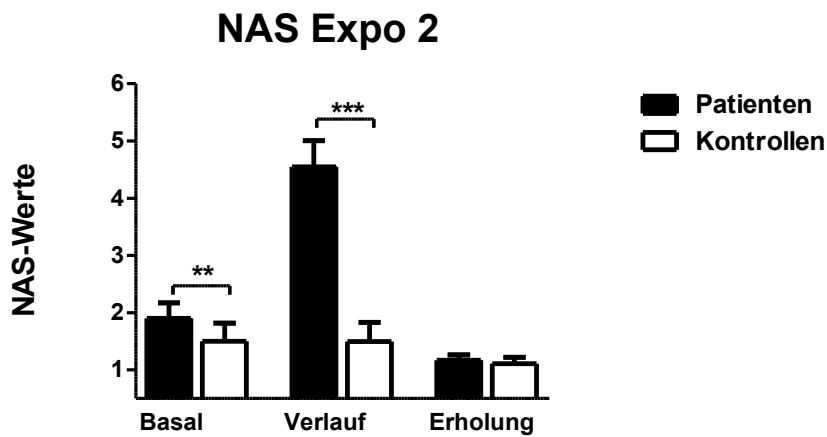
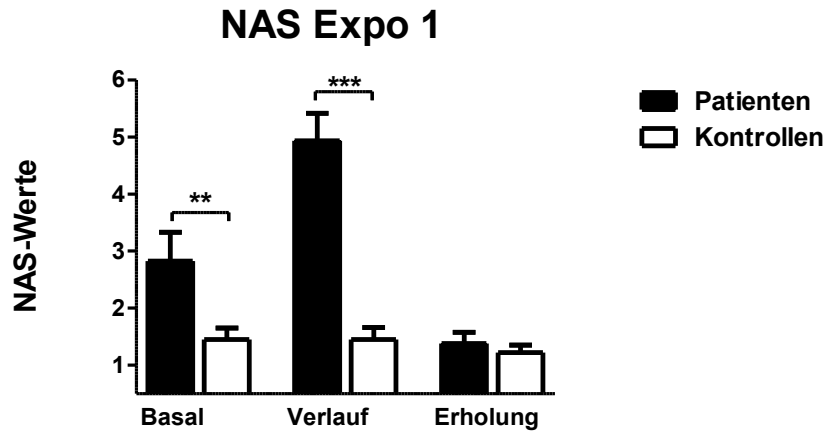
	F:	p:	df:
<b>Haupteffekte:</b>			
Gruppe	16,77	** 0,001	1;18
Expo	8,34	** 0,003	1,6;28,6
<b>Interaktion:</b>			
Gruppe*Expo	2,87	0,084	1,6;28,6

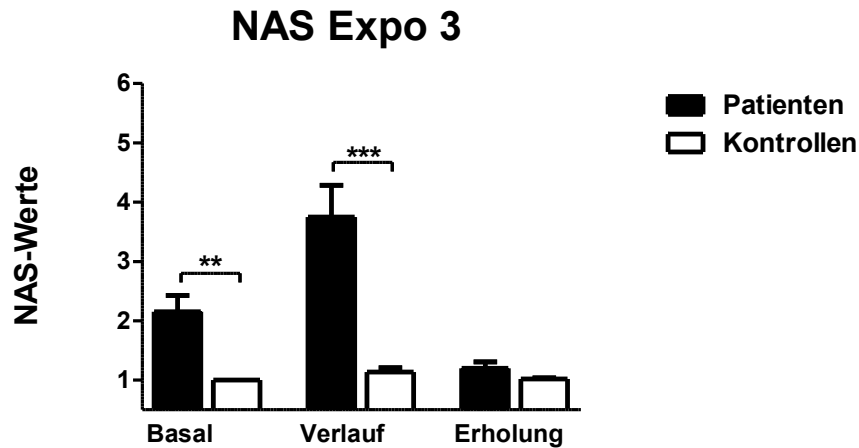
### b) Phasen- Analyse (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)):

Für die exaktere Phasenanalyse wurde eine 3- faktorielle- Messwiederholungs-ANOVA berechnet. Auch hier fokussiert die Hypothese auf den Gruppen- Effekt und dessen Interaktionen. Das Ergebnis zeigt eine signifikante Interaktion Gruppe x Phase ( $p = <0,001^{***}$ ), d.h. Patienten unterscheiden sich in mindestens einer Phase signifikant von den gesunden Probanden (siehe Tabelle 3.3). Die Interaktion Gruppe x Expo war hingegen ohne statistische Bedeutung, d.h. der Gruppenunterschied war zu allen Expos ähnlich. Um nun festzustellen, in welcher Phase der Gruppen- Unterschied liegt, führten wir Post Hoc Berechnungen durch. Da die Interaktion von Gruppe x Phase x Expo nicht signifikant ist, können wir für die Post-hoc-Analyse 2- faktorielle- ANOVAs durchführen. Mit drei (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase) 2- faktoriellen Messwiederholungs- ANOVAs (Gruppe (2) x Expo (3)) können

## Ergebnisse

wir sehen, dass der Haupteffekt der Gruppe in der Basalphase ( $p= 0,003^{**}$ ) und der Verlaufsphase ( $p= <0,001^{***}$ ) signifikant ist und dass sich die Gruppe in der Erholungsphase ( $p= 0,365$ ) nicht signifikant voneinander unterscheiden. Das angepasste Signifikanzniveau, das für jeden Post-hoc-Test angelegt wird, beträgt nach Bonferroni  $p= <0,017$ .





**Abbildung 3.6:** Subjektive Angstwerte (NAS) in den drei Phasen der Exposition (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase)

**Tabelle 3.3:** 3- faktorielle (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA der Angstwerte in den drei Phasen

	F:	p:	df:
<b>Haupteffekte:</b>			
Gruppe	43,95	*** <0,001	1;18
Expo	3,07	0,059	2;36
Phase	66,40	*** <0,001	2;36
<b>Interaktion:</b>			
Gruppe*Expo	0,82	0,450	2;36
Gruppe*Phase	50,36	*** <0,001	2;36
Expo*Phase	1,40	0,244	4;72
Gruppe*Expo*Phase	1,36	0,256	4;72

### 3.4.2 Hypothese 2 (Unterscheiden sich Patienten von Kontrollen bezüglich ihrer Stresshormonaktivierung?)

Um die Hypothese 2 beantworten zu können, interessieren uns in der Varianzanalyse vor allem der Haupteffekt der Gruppe sowie die Interaktionen der Gruppe.

#### a) AUC- Analyse (Gruppe (2) x Exposition (3)):

Wir können bei der AUC- Analyse der Stresshormone ACTH und Kortisol keine signifikanten Gruppenunterschiede und keine signifikanten Interaktionen erkennen (siehe Abbildung 3.9 und



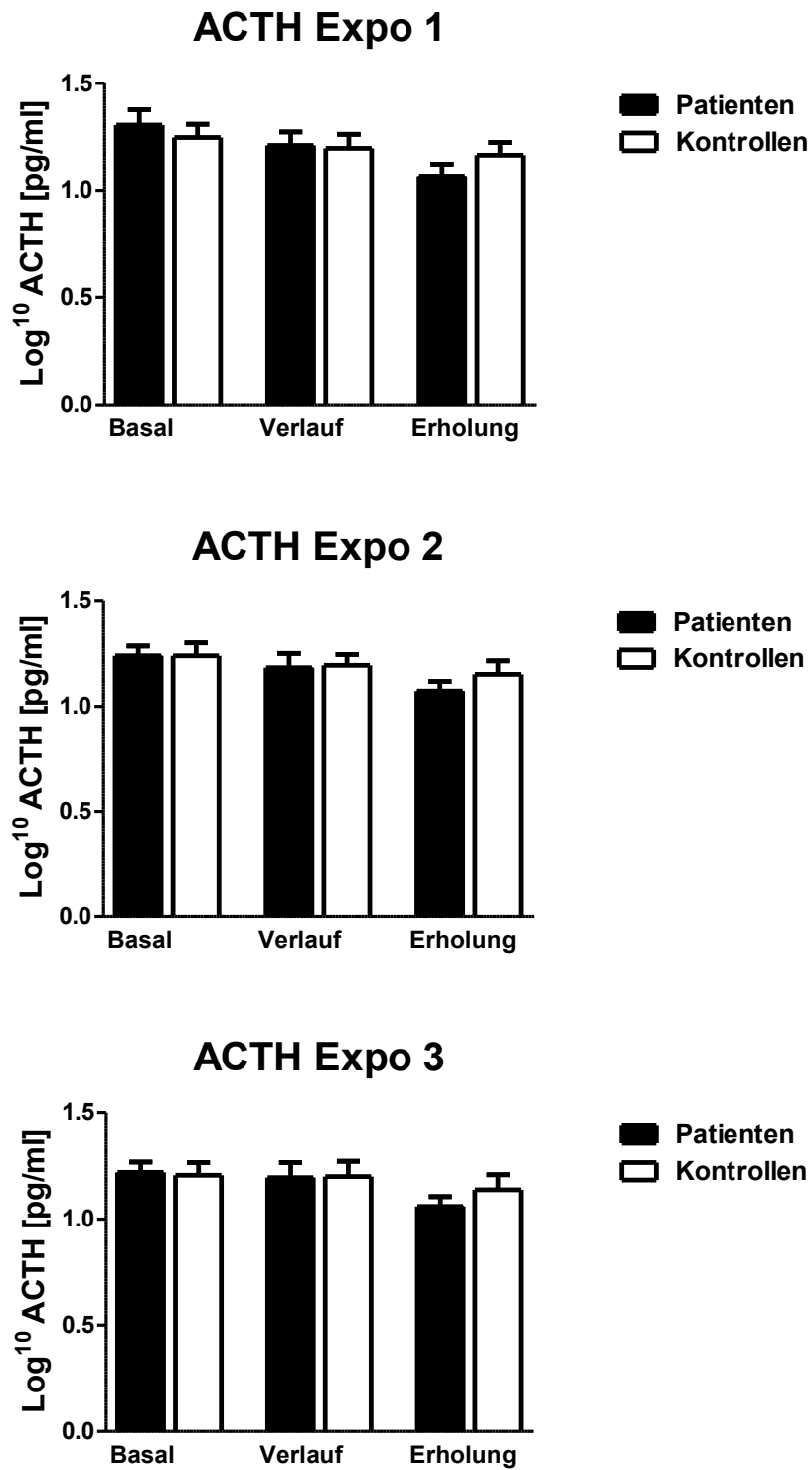
## Ergebnisse

3.10 sowie Tabelle 3.6 und 3.7). Dies bedeutet, dass sich die Hormonwerte von Patienten und Probanden über die gesamte Exposition nicht signifikant unterscheiden.

### **b) Phasen- Analyse (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)):**

ACTH: Bei der Betrachtung der drei Phasen einer Exposition können wir eine signifikante Interaktion von Gruppe x Phase ( $p= 0,028^*$ ) und keine weiteren statistisch signifikanten Effekte erkennen. Zur Lokalisation des Gruppenunterschiedes verwenden wir 3 (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase) 2-faktorielle (Gruppe (2) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVAs. Trotz signifikanter Interaktion können wir den Gruppenunterschied in den jeweiligen Phasen nicht lokalisieren (Basalphase  $p= 0,759$ ; Verlaufsphase  $p= 0,995$ ; Erholungsphase  $p= 0,261$ ). Diese statistischen Ergebnisse kann man in der Abbildung 3.7 sehen. Die Hormonverläufe von ACTH über die Phasen hinweg sind bei beiden Gruppen unterschiedlich.

## Ergebnisse



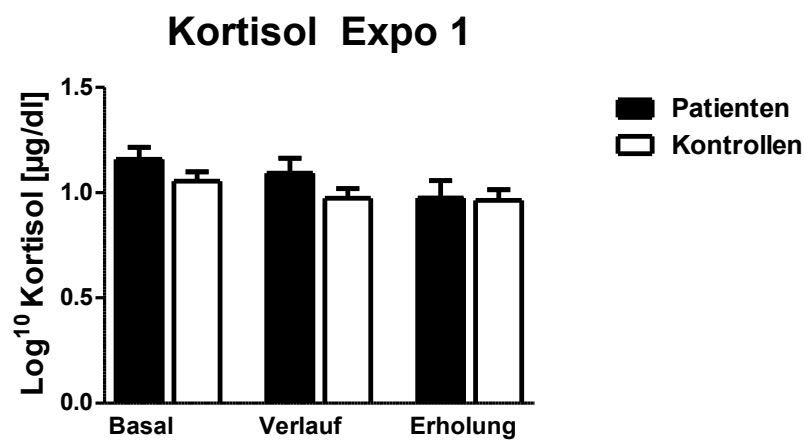
**Abbildung 3.7:** ACTH in den drei Phasen der Exposition (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase)

**Tabelle 3.4:** 3- faktorielle (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA von ACTH in den drei Phasen

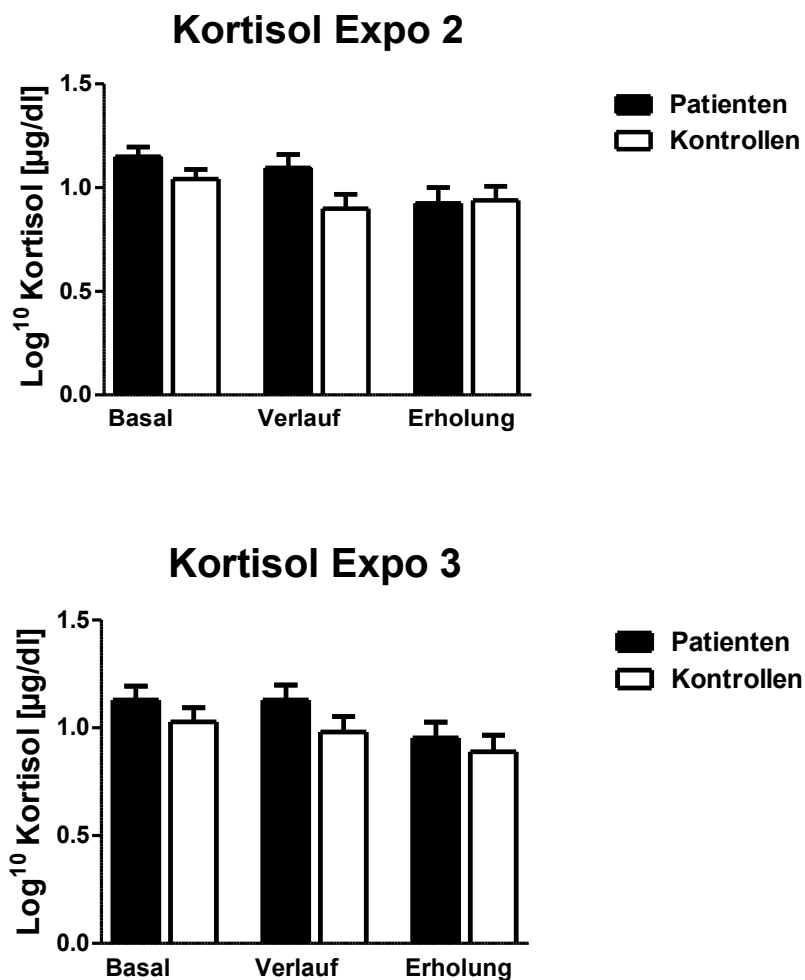
## Ergebnisse

	F:	p:	df:
<b>Haupteffekte:</b>			
Gruppe	0,83	0,777	1;18
Expo	0,60	0,506	1,5;26,2
Phase	22,09	*** <0,001	2;36
<b>Interaktion:</b>			
Gruppe*Expo	0,08	0,866	1,5;26,2
Gruppe*Phase	3,95	* 0,028	2;36
Expo*Phase	0,76	0,514	2,8;51,1
Gruppe*Expo*Phase	0,31	0,804	2,8;51,1

Kortisol: Bei Kortisol sehen wir ähnliche Ergebnisse. Es gibt eine signifikante Interaktion von Gruppe x Phase ( $p=0,019^*$ ). Dies ist in Abbildung 3.8 zu erkennen. Patienten und Kontrollen unterscheiden sich über die Phasen hinweg in den Hormonkonzentrationen von Kortisol. Bei der Post-hoc-Analyse konnten wir die signifikante Interaktion nicht lokalisieren, jedoch fanden wir einen statistischen Trend in der Verlaufsphase (Basalphase  $p=0,167$ ; Verlaufsphase  $p=0,086$ ; Erholungsphase  $p=0,837$ ). Wenn man diesen Trend durch eine größere Stichprobe signifikant machen könnte, würde dies bedeuten, dass sich die Gruppen beim Betreten des Expositionsortes unterschiedlich bezüglich ihres Kortisol-Verlaufes verhalten würden.



## Ergebnisse



**Abbildung 3.8:** Kortisol in den drei Phasen der Exposition (Basalphase, Verlaufsphase, Erholungsphase)

**Tabelle 3.5:** 3- faktorielle (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)) Messwiederholungs-ANOVA von Kortisol in den drei Phasen

	F:	p:	df:
<b>Haupteffekte:</b>			
Gruppe	1,35	0,260	1;18
Expo	0,56	0,579	2;36
Phase	28,03	*** <0,001	1,3;23,4
<b>Interaktion:</b>			
Gruppe*Expo	0,14	0,873	2;36
Gruppe*Phase	5,63	* 0,019	1,3;23,4
Expo*Phase	1,83	0,144	3,4;61,3
Gruppe*Expo*Phase	1,07	0,375	3,4;61,3

### **3.4.3 Hypothese 3** (Nimmt das Angstempfinden bei wiederholter Exposition ab?)

Bei der dritten Hypothese sind zur Beantwortung der Fragestellung vor allem der Haupteffekt der Exposition sowie dessen Interaktionen interessant.

#### **a) AUC- Analyse (Gruppe (2) x Exposition (3)):**

Wir können einen signifikanten Haupteffekt der Exposition ( $p= 0,003^{**}$ ) sehen (siehe Tabelle 3.2). In der Post Hoc Berechnung führten wir drei t- Tests für verbundene Stichproben durch. Die Exposition 1 unterscheidet sich dabei signifikant von der Exposition 3 ( $p= 0,003^{**}$ ). Die anderen Expositionen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Expo1 zu Expo2  $p= 0,032$ ; Expo2 zu Expo3  $p= 0,083$ ), wenn man die Anpassung des Signifikanzniveaus bei multipler Testung berücksichtigt, welches nach Bonferroni  $p= <0,017$  beträgt. Demnach unterscheidet sich das Angstempfinden von Patienten und Kontrollen an den verschiedenen Expositionen. Durch die Post Hoc Analyse sieht man, dass es einen statistisch signifikanten Abfall der Angst von Exposition 1 zur Exposition 3 gibt. Graphisch ist es in der Abbildung 3.5 dargestellt.

#### **b) Phasen-Analyse (Gruppe (2) x Phase (3) x Expo (3)):**

Bei der Phasenbeurteilung sieht man keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte der Exposition, allerdings sieht man deutlich, dass es einen Trend zu einem signifikanten Haupteffekt der Exposition gibt ( $p= 0,059$ ) (siehe Tabelle 3.3). Das bedeutet, dass sich die Gruppen in den verschiedenen Expositionen bezüglich ihres Angstempfindens unterscheiden, dass man dies aber nicht als signifikant ansehen darf.

### **3.4.4 Hypothese 4** (Nehmen die Stresshormone ACTH und Kortisol bei wiederholter Exposition ab?)

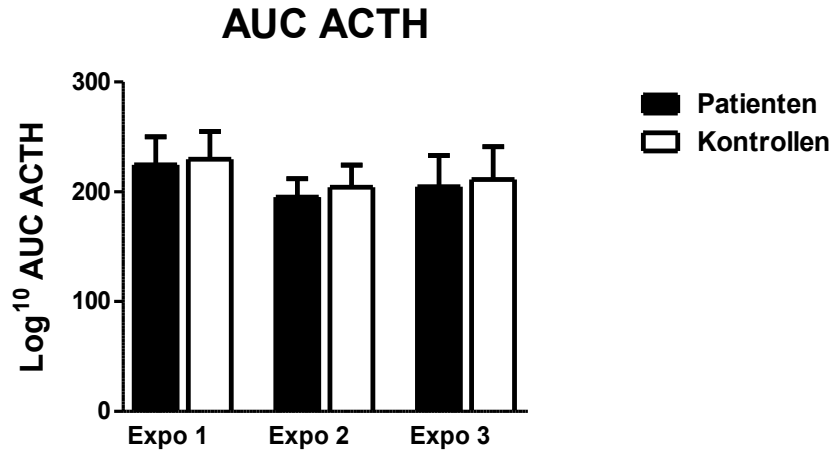
Bei der vierten Hypothese sind zur Beantwortung der Fragestellung, wie bei Hypothese 3, vor allem der Haupteffekt der Exposition sowie dessen Interaktionen interessant.

#### **a) AUC- Analyse (Gruppe (2) x Exposition (3)):**

ACTH: Wir können bei der AUC- Analyse für ACTH einen signifikanten Haupteffekt der Exposition ( $p= 0,044^*$ ) und keinen signifikanten Interaktionseffekt sehen (siehe Tabelle 3.6). In der Post Hoc Analyse versuchten wir entsprechend mit dem t-Test für verbundene Stichproben die Unterschiede zu lokalisieren. Da wir auch hier das Signifikanzniveau nach Bonferroni

## Ergebnisse

anpassen müssen ( $p = <0,017$ ), können wir trotz deutlichen Trends von Expo 1 auf 2 sowie Expo 1 auf 3 keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede sichern (Expo1 zu Expo2  $p = 0,02$ ; Expo2 zu Expo3  $p = 0,577$ ; Expo1 zu Expo3  $p = 0,056$ ).



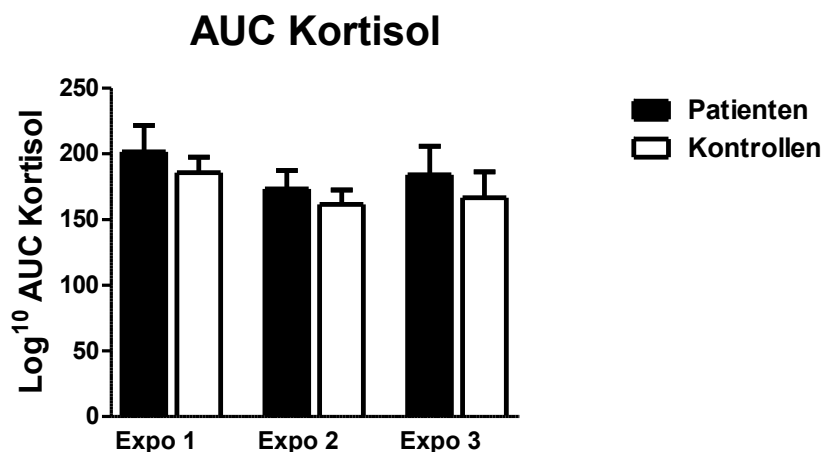
**Abbildung 3.9:** AUC von ACTH in den drei Expositionen.

**Tabelle 3.6:** 2-faktorielle Messwiederholungs-ANOVA (Gruppe (2) x Exposition (3)) der AUC's von ACTH.

	F:	p:	df:
<b>Haupteffekte:</b>			
Gruppe	0,04	0,839	1;18
Expo	3,83*	0,044	1,6;27,9
<b>Interaktion:</b>			
Gruppe*Expo	0,02	0,955	1,6;27,9

Kortisol: Wie bei ACTH können wir in der AUC- Analyse für Kortisol einen signifikanten Haupteffekt der Exposition ( $p = 0,032^*$ ) und keine signifikante Interaktion sehen (siehe Tabelle 3.7). Im t-Test für verbundene Stichproben können wir trotz klarem Trend von Expo 1 auf 2 nach Bonferroni- Korrektur leider keinen statistisch bedeutsamen Expositionsunterschied lokalisieren (Expo1 zu Expo2  $p = 0,033$ ; Expo2 zu Expo3  $p = 0,366$ ; Expo1 zu Expo3  $p = 0,213$ ). Auch hier gelten die Werte erst dann als signifikant verschieden, wenn  $p = <0,017$  war.

Die Hormonverläufe zeigen, dass sich ACTH und Kortisol in den verschiedenen Expositionen unterschiedlich verhalten. Bei den Post Hoc Berechnungen konnten wir auch für beide Hormone einen Trend zu einer unterschiedlichen Exposition 1 zu Exposition 2 erkennen.



**Abbildung 3.10:** AUC von Kortisol in den drei Expositionen

**Tabelle 3.7:** 2- faktorielle Messwiederholungs-ANOVA (Gruppe (2) x Exposition (3)) der AUC's von Kortisol

	F:	p:	df:
<b>Haupteffekte:</b>			
Gruppe	0,48	0,497	1;18
Expo	4,43*	0,032	1,4;26
<b>Interaktion:</b>			
Gruppe*Expo	0,05	0,906	1,4;26

**b) Phasenanalyse (Gruppe (2) x Phase (3) x Exposition (3)):**

Bei den Phasen sieht man weder für ACTH noch für Kortisol signifikante Effekt der Expositionen oder deren Interaktionen (siehe Abbildung 3.7 und 3.8 sowie Tabellen 3.4 und 3.5).

## **4 Diskussion**

Die Patienten zeigten in dieser Studie eine Dissoziation von Furcht und den beiden Stresshormonen ACTH und Kortisol während wiederholter Expositionstherapie.

Wie erwartet konnte man bei den Patienten mit Panikstörung einen deutlichen Anstieg der subjektiven Angst bei dem Betreten des Expositionsortes verzeichnen. Die Angst wurde im Verlauf der 3 Expositionen geringer. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen, wie ebenfalls zu erwarten war, keinen Anstieg des subjektiven Angstempfindens bei den Expositionen.

Bei den Hormonwerten zeigten sich andere Ergebnisse als erwartet. Es kam nicht zu einer Aktivierung der Stresshormone während der Expositionen. Die ACTH-Werte der Patienten glichen zu Beginn der Expositionen denen der Kontrollen, allerdings zeigte sich in der Erholungsphase eine Abweichung in den Werten der beiden Gruppen. Die Patienten zeigten niedrigere ACTH-Werte als die Kontrollen. Die Kortisol-Werte verhielten sich im Vergleich zu den ACTH-Werten gegensätzlich. Die Patienten hatten zu Beginn der Exposition höhere basale Kortisolwerte als die Kontrollen, sehr wahrscheinlich bedingt durch die Erwartungsangst, mit denen sie in die Expositionstherapien hinein gegangen waren. Diese Werte näherten sich jedoch im Verlauf der Exposition einander an, sodass sie in der Erholungsphase vergleichbar waren.

### ***4.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur***

#### **4.1.1 Stichprobe**

Die Fallzahl unserer Studie betrug  $N = 20$ . Die Probanden waren in zwei Gruppen mit jeweils 10 Teilnehmern aufgeteilt. Es gibt drei Studien in denen eine ähnliche Fragestellung bearbeitet wurde. Dort waren die Fallzahlen folgendermaßen verteilt: In der Studie von Bandelow et al. wurden 25 Patienten untersucht, in der Studie von Cameron et al. wurden 8 Patienten und 4 Kontrollen untersucht und in der Studie von Woods et al. wurden 18 Patienten und 13 Kontrollen untersucht (Bandelow et al., 2000; Cameron et al., 1987; Woods et al., 1987). Die Mittelwerte der Fallzahlen in diesen drei Studien betragen 17 für die Patienten und 8,5 für die Kontrollen. Das bedeutet, dass in unserer Studie die Patientenfallzahl kleiner und die Kontrollfallzahl etwas größer als bei den vergleichbaren Studien ist. Wir haben diese relativ kleine Gruppengröße im Rahmen der Pilotstudie gewählt, da es uns wichtig war, möglichst schnell herauszufinden, wie die Gruppen sich verhalten, auch wenn wir damit in Kauf nehmen mussten, für die statistische Auswertung eine geringere Aussagekraft zu bekommen.



## Diskussion

Die Geschlechterverteilung in dieser Studie war in beiden Gruppen 6 Frauen zu 4 Männern. Ein ähnliches Geschlechterverhältnis wird in der Literatur beschrieben. Dort wird das Verhältnis weiblich/männlich für die Panikstörung ohne Agoraphobie mit 2:1 angegeben, für die Panikstörung mit Agoraphobie 3:1 (Bekker und van Mens-Verhulst 2007).

Das mittlere Alter der Patienten betrug in dieser Studie 36,9 +/- 9,7 Jahre und das der Kontrollen 37,3 +/- 9,6 Jahre. Dies ist vergleichbar mit der von Bandelow beschriebenen Untersuchung. Diese besagt, dass die Patienten bei Beginn der Erkrankung im Durchschnitt 28,9 Jahre alt sind und dass die maximale Ausprägung der Erkrankung bei ca. 36 Jahren liegt (Bandelow 2006). Damit lässt sich unsere Stichprobe als recht typisch für eine Panik- Patienten- Stichprobe bezeichnen, auch wenn sie zu klein ist, um sie als „repräsentativ“ annehmen zu können.

### **4.1.2 Patienten entwickeln während der Expositionstherapie mehr Furcht als Kontrollen (Hypothese 1)**

Ein Hauptmerkmal einer Panikattacke ist, dass die Patienten Körperempfindungen haben, wie z.B. Herzrasen und Übelkeit, welche bei ihnen Angst verursachen. Dass man dieses subjektive Angestempfinden auch durch eine Expositionstherapie auslösen kann, ist nicht verwunderlich und Nachweis der gelungenen therapeutischen Intervention. Die Kontrollgruppe hingegen hat von keinem relevanten Anstieg der Angst berichtet, da Situationen, wie z.B. U- Bahn fahren, bei Ihnen keine Panik- ähnliche Symptome hervorrufen. In der Literatur wird die Angst auf unterschiedliche Art und Weise gemessen. So wurde sie bei Bandelow mittels der Panik- und Agoraphobie- Skala gemessen und betrug in seiner Studie bei den Patienten durchschnittlich 22,3 +/- 8,3 (Bandelow et al., 2000), in der Studie von Cameron wurde sie von den Versuchspersonen selbst mit einer Skala von 0 – 10 bewertet (0 = keine Symptome, 10 = sehr starkes Angestempfinden) und betrug im Mittel 6,22 +/- 1,92 (Cameron et al., 1987) und bei Woods berichteten die Patienten im Durchschnitt über moderate Panikattacken während der Studie (Woods et al., 1987). Der Mittelwert des maximalen Angstwertes in der ersten Exposition betrug bei unserer Patienten 6,9 +/- 2,42 und war somit höher als in den genannten Studien. Damit kann von einer ökologischen Validität der experimentell begleiteten therapeutischen Intervention ausgegangen werden, da die Patienten während der Studie klinisch relevante Ausmaße an situativ getriggelter Furcht erlebten, wie es für eine effektive Behandlung der Panikstörung vonnöten ist.

### **4.1.3 Bei Patienten kommt es während der Exposition zu einer stärkeren Stresshormonaktivierung als bei den Kontrollen (Hypothese 2)**

Bisher gibt es drei uneinheitliche Studien über die Aktivierung der Stresshormone bei situativ oder spontan induzierten Panikattacken, jedoch wurde bei allen diesen Studien nur Kortisol und nicht ACTH untersucht (Bandelow et al., 2000; Cameron et al., 1987; Woods et al., 1987).

Die einzige, in der Literatur bekannte Arbeit, bei der die Patienten während der Expositionstherapie untersucht wurden, zeigt ebenfalls keinen Anstieg von Kortisol (Woods et al., 1987). Für die Blutentnahmen wurde der Expositionsort verlassen, was zu einer deutlichen Angstreduktion bei den Patienten führte. Die Annahme, dass es zum Ausbleiben des Kortisolanstiegs durch Verlassen des Expositionsortes kam, konnten wir in unserer Studie widerlegen. Wir blieben über den gesamten Zeitraum der Exposition in der angstbesetzten Situation, und konnten trotz des Verweilens keinen Kortisolanstieg feststellen. Dass wir aus therapeutischen Gründen mit der Blutentnahme warteten, bis ein Angstabfall eingetreten war, ist kein überzeugendes Gegenargument, da der Kortisolabfall nach einem Abfall der Furcht verzögert einsetzt und ca. 20 Minuten versetzt erfolgt (Petrowski et al., 2009).

Cameron et al. konnte ebenfalls keinen Kortisolanstieg bei „spontanen“ Panikattacken nachweisen (Cameron et al., 1987). Die Patienten befanden sich für 36 Stunden in Bettruhe auf einer psychiatrischen Station. Sobald sie eine Panikattacke erlitten, sollten sie sich bei dem Krankenhauspersonal melden und daraufhin wurde ihnen Blut zur Kortisolbestimmung abgenommen. Ein Argument gegen diesen Versuchsaufbau war das Wissen der Patienten, dass jederzeit medizinische Hilfe erreichbar war. Dadurch sollte es zu einer verminderten Angststärke und somit auch zu einem Ausbleiben des Kortisolanstiegs gekommen sein. Die Studie von Woods und unserer Studie setzen diesen Diskussionspunkt außer Kraft, da diese Studien nicht in einem Krankenhaus mit immer erreichbarer medizinischer Hilfe stattfanden und es trotzdem zu keinem Kortisolanstieg kam.

Eine weitere Studie wurde von Bandelow et al. (2000) durchgeführt. Dort konnte ein Kortisolanstieg während spontanen Panikattacken in der natürlichen Umgebung der Patienten gemessen werden. Die Patienten waren nicht von Studienpersonal begleitet worden und sollten sich bei einer spontanen Panikattacke selber Speichelproben entnehmen. Dieser Speichelkortisolwert wurde dann mit einem 24 Stunden später entnommenen Wert verglichen. In der Studie wurde diskutiert, ob die eigenständige Durchführung der Probenentnahme nicht zu einer Umlenkung der Aufmerksamkeit geführt haben könnte, und ob die Patienten die Proben vornehmlich zu Hause und nicht in der Öffentlichkeit entnommen haben könnten und somit

## Diskussion

eventuell nur abgeschwächte Panikattacken untersucht wurden. Da die Patienten die Speichelproben erst bei Beginn der Panik- Symptome entnommen haben, ist die Frage, ob es zu einem Kortisolanstieg durch die Panikattacke kommt, nicht zu beantworten. Man sieht zwar, dass die Kortisolwerte 60 Minuten nach dem Beginn abfallen, jedoch kann dies, wie auch bei uns gemessen, durch die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung bedingt sein. Der Vergleichswert 24 Stunden nach der Panikattacke war deutlich geringer als an dem Tag der Panikattacke, jedoch wissen wir nicht, ob die Patienten an dem „Panikattacken- Tag“ schon den ganzen Tag über erhöhte Werte hatten, oder ob die hohen Kortisolwerte wirklich nur durch die Panikattacke hervorgerufen wurden. Wir konnten bei unseren Patienten ebenfalls höhere Kortisolwerte messen als bei den gesunden Kontrollen, allerdings konnten wir keinen Anstieg von Kortisol bei dem Betreten des Expositionsortes messen. Das kann daran gelegen haben, dass die Patienten mit einer Erwartungsangst gekommen sind und somit schon vor der Exposition Kortisol ausgeschüttet wurde. Genauer wird auf diesen Aspekt im Abschnitt „methodische Probleme“ eingegangen.

Weitere Unterschiede zwischen den Studien von Bandelow und denen von Woods, Cameron und der hier vorliegenden Studie, waren zum einen der Zeitpunkt der Vergleichswertmessung und zum anderen die Kortisolwertbestimmung. Der Vergleichswert bei den bisherigen Studien wurde *vor* der Panikattacke gemessen und nicht wie bei Bandelow et al. (2000) *nach* der Panikattacke. Bandelow untersuchte Kortisol im Speichel und die anderen im Plasma. Das im Plasma gemessene Kortisol spiegelt das gebundene sowie das ungebundene Kortisol wieder, wobei nur das ungebundene Kortisol biologisch aktiv ist. Im Speichel dagegen wird nur das ungebundene Kortisol gemessen (Vining et al., 1983). Laut einer Studie von Vining et. al (1983) korreliert Speichelkortisol positiv mit dem freien Plasmakortisol. Dies veranlasste uns zu der Annahme, dass beide Messarten, im Speichel und im Blutplasma, eine Aktivierung des Stresshormon-systems aufzeigen würden.

### **4.1.4 Bei wiederholter Exposition nehmen die subjektiven Angstwerte ab (Hypothese 3)**

Die beiden Hauptziele der Expositionstherapie sind zum einen die Verringerung des Vermeidungsverhaltens und zum anderen die Erkenntnis des Patienten, dass die Angst nicht ins Unermessliche steigt, sondern dass sie nach einer gewissen Zeit wieder abfällt.

Die Zweckmäßigkeit dieser Therapieziele, nämlich dass die Angst durch die Therapie abnimmt, wie sie auch schon bei Markgraf und Schneider beschrieben wurden, konnten wir bestätigen. Unsere Patienten hatten während der dritten Exposition signifikant weniger Angst als bei der

ersten Exposition. Dies könnte für den therapeutischen Effekt der Expositionstherapie sprechen oder auch nur den methodischen Umstand widerspiegeln, dass die Expositionsorte einer Hierarchie folgend mit abnehmendem Schweregrad aufgesucht wurden.

### **4.1.5 Bei wiederholter Exposition kommt es zu einer verminderten Stresshormonaktivierung (Hypothese 4)**

Petrowski et al. (2010) untersuchten das Stresshormonsystem bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollen während des Einflusses eines psychosozialen Stressors an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei den gesunden Kontrollprobanden war eine deutliche Stresshormonaktivierung zu erkennen (Tag 1: 82%, Tag 2 : 59%). Im Gegensatz dazu konnte bei den Patienten mit Panikstörung keine adäquate Aktivierung von Kortisol beobachtet werden (Tag 1: 8,8%, Tag 2 : 2,9%). Bei beiden Gruppen sieht man, dass es am zweiten Tag zu einer geringeren Kortisolantwort gekommen ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Probanden (Patienten und Kontrollen) sich an die Stresssituation gewöhnt hatten und dadurch eine geringere Aktivierung zeigten. Ähnlich wie Petrowski konnten wir eine geringere Stresshormonaktivierung an den Folge- Expositionen beobachten. Diese Veränderung war bei ACTH deutlicher erkennbar als bei Kortisol, jedoch bei beiden Hormonen statistisch nicht signifikant.

## **4.2 Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung von methodischen Problemen**

### **4.2.1 Patienten entwickeln während der Expositionstherapie mehr Furcht als Kontrollen (Hypothese 1)**

Die erste Hypothese konnte bestätigt werden. Sie bildet das Hauptmerkmal einer Panikstörung. Margraf und Schneider (1998) beschreiben ein Stress-Vulnerabilitätsmodell. Demnach haben Patienten mit Panikstörungen ein erhöhtes allgemeines Anpassungsniveau. Dadurch wird die Schwelle, welche für das Entstehen einer Panikattacke überschritten werden muss, schon in alltäglichen Situationen erreicht und es kommt zu einer Panikattacke. Das bedeutet für unsere Patienten, dass sie auch in Situationen die normalerweise alltäglich sind Furcht entwickeln. Eine biologischer Erklärungsversuch wird von Zwanzger und Deckert gegeben. Sie diskutieren ein Ungleichgewicht im Neurotransmitterhaushalt, indem besonders das Serotoninsystem, das noradrenerge System, das adenosinerge System und das GABA-System massgeblich beteiligt sein sollen (Zwanzger und Deckert, 2007). Eine weitere mögliche biologische Erklärung wird von Korte et al. (2001) gegeben. Glukokortikoide (GC), d.h. Kortisol beim Menschen, docken

## Diskussion

bei geringen bis normalen Blutkonzentrationen an den Mineralkortikoid Rezeptor (MR) der Zellen an. Bei hohen GC- Konzentrationen wird zusätzlich der GR benutzt. Die Besetzung des zerebralen GR durch GC führt zu einer Potenzierung von Angst. Bei unseren Patienten konnten wir am Anfang des Expositionstages einen höheren Kortisolwert als bei den Kontrollen nachweisen. Durch den von uns gemessenen, erhöhten Kortisolbasalwert kann vermehrt der zerebrale GR besetzt werden, was zu einer Angstpotenzierung führen könnte.

### Methodische Probleme:

Um die Angst zu objektiv zu messen werden oftmals die Herzrate, die Hautempfindlichkeit oder der Kortisolwert im Blut bestimmt. Damit kann man physiologische Werte messen, welche häufig bei Angst verändert sind. Die Angst selbst ist aber eine subjektive Empfindung und deswegen kann man sie nicht objektiv messen. Unsere Patienten sollten ihre Angst anhand einer Skala von 1-10 beschreiben, wobei 1 keine Angst und 10 die größtmögliche Angst darstellt. Dadurch wird die Angst in Form von Zahlen fassbar gemacht. Die unterschiedliche Bewertung der Angst durch die Patienten führt dazu, dass die individuellen Angstwerte absolut nicht direkt vergleichbar sind.

### **4.2.2 Bei Patienten kommt es während der Exposition zu einer stärkeren Stresshormonaktivierung als bei den Kontrollen (Hypothese 2)**

Anders als erwartet zeigten die Patienten keine Stresshormon-Aktivierung während der Exposition, obwohl sie subjektiv starke Angst verspürten. Diese Dissoziation des subjektiven Empfindens und der messbaren Stressantwort war für uns zunächst überraschend. Die Kontrollen zeigten ebenfalls keine Aktivierung der Stresshormone, jedoch war dies zu erwarten, da sie keine subjektive Angst empfunden hatten. Daraus ergab sich die Frage:

*Sind Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie in der Lage, in psychosozialen Stress-Situationen mittels Kortisol- und ACTH-Auslenkung auf einen Stressor zu reagieren?*

### Ausgangswerte

Der erhöhte Kortisolausgangswert, den wir bei unseren Patienten gefunden haben, ist kritisch zu betrachten. Die Blutentnahme zur Bestimmung des Basalwertes erfolgte am Tag der Exposition, kurz bevor wir mit den Patienten bzw. Kontrollen zum Expositionsort gefahren sind. Die meisten Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt schon eine Erwartungsangst, da ihnen die gefürchtete Exposition bevorstand. Um einen aussagekräftigeren Basalwert zu erhalten, sollten die Patienten

## Diskussion

keine Angst einflößende Situation im Hinterkopf haben. Methodisch hätten wir z.B. einige Tagen nach der Exposition zur gleichen Tageszeit wie der erste „Basalwert- Messung“ eine Kortisolbestimmung durchführen sollen. Zum einen hätten wir so diesen Wert mit dem Wert direkt vor der Exposition vergleichen können, und zum anderen hätten wir feststellen können, ob die Kontrollen schon mit einem leicht erhöhten Kortisolwert in die Versuchssituation eingetreten sind. Aufgrund des fehlenden „echten“ Basalwertes können wir keine Rückschlüsse über eine fehlerhafte Regulation der Stressachse unter normalen Bedingungen ziehen. Allerdings können wir den Verlauf der Stresshormone während der Exposition verlässlich wiedergeben.

### Maximale Hormonwerte

Eine Aktivierung der beiden Stresshormone bei Betreten des Expositionsortes konnte nicht gezeigt werden, allerdings konnte bei der dritten Exposition eine geringere Hormon- Auslenkung von ACTH und von Kortisol beobachtet werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob es sein kann, dass durch die hohen Kortisol-Anfangswerte keine weitere Erhöhung möglich war. Für diese These sprechen die höheren Kortisolwerte der Patienten zum Beginn des Expositionstages. Durch die hohen Kortisolwerte der Patienten kann bei weiterem Stress kein weiteres Kortisol ausgeschüttet werden. Dieser Theorie steht die Studie von Petrowski et al. entgegen. Dort sind die Anfangswerte beider Gruppen (Patienten mit Panikstörung, Kontrollen) annähernd gleich. Bei einem psychosozialen Stressor reagieren allerdings nur die Kontrollen mit einer Kortisolerhöhung (Petrowski et al., 2010). Man muss also von einer fehlerhaften Regulation der HPA-Achse bei den Patienten ausgehen und nicht von einer durch die Anfangsaufregung verursachte Kortisolerhöhung, welche eine weitere Auslenkung verhindert.

### Weiterer Hormonverlauf

Der Kortisolspiegel fiel bei beiden Gruppen im Verlauf des Expositionstages ab. Dies lässt sich durch die von Kronfol beschriebenen tageszeitlichen Schwankungen im Kortisolgehalt des Blutes erklären (Kronfol et al., 1997). In der Erholungsphase näherten sich die Kortisol-Werte der beiden Gruppen einander an. Dies liegt am ehesten in der rückläufigen Erwartungsangst begründet.

Die ACTH-Werte zu Beginn der Exposition unterschieden sich kaum von denen der Kontrollprobanden. Jedoch konnten wir etwas sehr Aufregendes beobachten. Im Verlauf der Exposition konnte man eine deutliche Abweichung der beiden Gruppenwerte beobachten (siehe Abbildung 3.4) und in der Erholungsphase waren die ACTH-Werte der Patienten geringer als die der Kontrollen. Eine ähnliche Beobachtung machte Erhardt et al. (2006) bei Patienten mit

## Diskussion

Panikstörung. Sie führte bei ihnen den CRH-Stimulationstest durch und konnte beobachten, dass die Patienten nach einer Dexamethason- Gabe mit einer verminderten Kortisol-Suppression reagierten. Sie hatten sogar erhöhte Kortisolspiegel im Vergleich zu den Kontrollen. Interessanterweise waren aber die ebenfalls gemessenen ACTH-Werte davon nicht betroffen. Auch Liberzon et al. (1999) konnte bei Patienten mit Angststörungen, allerdings nicht mit Panikstörung sondern mit post traumatischen Belastungsstörungen, einen erhöhten Kortisol-Wert jedoch keinen erhöhten ACTH-Wert nachweisen. Die Dissoziation der beiden Hormon-Verläufe wird in einem Review von Bornstein et al. (2008) beschrieben. Diesem zufolge ist ACTH zwingend erforderlich, um die basale Aktivität der Nebennierenrinde zu garantieren. Darüber hinaus gibt es neuronale und hormonelle Faktoren, welche ACTH-unabhängig die Kortisolsekretion modulieren können, ohne dabei die HPA-Achse zu beeinflussen. Neuropeptide wie z.B. ANP können ACTH-unabhängig die Steroid- Synthese in der Nebenniere beeinflussen (Bornstein und Chrousos, 1999). ANP wird bei Patienten mit einer Panikstörung während experimentell induzierter Panikattacken vermehrt ausgeschüttet (Kellner et al., 2003). Eventuell wirkt dieses ANP modulierend auf die Nebennierenrinde und sorgt somit für die Dissoziation von ACTH und Kortisol wie wir sie bei unseren Patienten sehen konnten. Ein weiterer Erklärungsversuch kann durch die unterschiedliche Affinität des Kortisols zu seinen beiden Rezeptoren, GR und MR, gemacht werden. Niedrige Kortisol-Werte führen zu einer Aktivierung des MRs, hohe Kortisol-Werte führen zu einer Aktivierung des GRs. MR führt zu einer erhöhten ACTH-Sekretion, GR zu einer verminderten ACTH-Sekretion (Peters et al., 2007). Daher kommt es bei den Patienten die zu Beginn der Exposition höhere Kortisol-Werte haben zu einer Aktivierung des GRs und somit zu einer ACTH-Suppression. Die Kontrollprobanden zeigten hingegen keine erhöhten Kortisol-Werte und somit wurde bei ihnen der MR besetzt. Dieser führte zu einer weiteren Aufrechterhaltung der ACTH-Sekretion und somit der Homeostase des HPA-Systems.

Unsere Patienten hatten zu Beginn der Exposition erhöhte Kortisol-Werte. Dies ist wahrscheinlich durch die Aufregung vor der Exposition bedingt. Eine chronische Kortisol-Erhöhung durch Kortison- Gabe führt zu einer gesteigerten GR- Sensitivität (Young et al., 1995). Die erhöhten Kortisol-Werte der Patienten zu Beginn des Expositionstages könnten, wenn diese Kortisol-Werte häufig erhöht wären, eine GR- Sensitivität nach sich ziehen. Aufgrund dieser GR-Sensitivität könnte eine Kortisol-Sekretion zu einer verstärkten ACTH-Suppression führen, wie wir sie in der Erholungsphase der Expositionen bei unseren Patienten sehen konnten.

### Stress-Testung

## Diskussion

Es gibt bei den Stresstestungen den Hemmtest (DST), die Stimulationsteste (CRH und TSST) und eine Kombination aus beiden (Dex/CRH-Test).

Die eigentliche Frage, ob Patienten in einer Stresssituation angemessen auf den Stressor reagieren können, kann man durch zwei verschiedene Testungen klären. Auf der somatischen Ebene kann man mit Hilfe des DST (Erklärung siehe Kapitel 1.4.2) die Hormonauslenkung im Anschluss an eine Stresshormon-Gabe auswerten. Die psychosoziale Ebene der Stresshormonfreigabe kann mittels des TSST (siehe Kapitel 1.4.2) untersucht werden.

### Dexamethason-Hemm-Test

Bei der medikamentösen Reizung des Stresshormonsystems durch das synthetische Glukokortikoid Dexamethason reagieren Patienten mit Panikstörung nicht adäquat. Es kommt nicht zu der Kortisol-Suppression, die man bei gesunden Probanden beobachten kann (Curtis et al., 1982; Goldstein et al., 1987; Erhardt et al., 2006). Auch bei dem CRH-Test wurde ein abnormes Hormonverhalten bei Patienten mit Panikstörung beobachtet (Roy-Byrne et al., 1986). Dies lässt auf eine veränderte Stresshormon-Aktivität schließen, was sich auch in unserer Studie durch die nicht adäquate Aktivierung von ACTH und Kortisol während einer Stresssituation nachweisen ließ.

### Trierer sozialer Stress Test

Nicht nur beim DST, sondern auch beim TSST, konnten von der Norm abweichende Ergebnisse gefunden werden.

Bei dem schon in der Einleitung unter 1.4.2 beschriebenen Test wird u.a. das Stresshormonsystem bei Patienten mit Panikstörung während einer psychosozialen Stresssituation untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen bei dem TSST keine Stressantwort im Sinne einer Kortisolerhöhung zeigten (Kortisolwerterhöhung bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen: 8,8% zu 82%) (Petrowski et al., 2010).

Auch die soziale Phobie, eine andere Erkrankungen aus dem Kreis der Angststörungen, wurde mit dem TSST untersucht. Bei Patienten mit sozialen Phobien zeigten sich signifikant weniger Patienten, die auf den TSST mit einer Kortisol-Antwort reagierten (Shirotsuki et al., 2009).

Widersprüchlich zu den eben genannten Studien ist die Studie von Young et al. (2004). Es wurde bei 4 Gruppen (Depression, Depression plus komorbide Angststörung, „reine“ Angststörung und Kontrollen) ACTH und Kortisol während des TSSTs gemessen. Patienten mit Depression und einer komorbiden Angststörung zeigten eine verstärkte ACTH-Ausschüttung nach dem Einsetzen des psychosozialen Stressors. Die Patienten mit einer „reinen“ Depression oder einer „reinen“ Angststörung zeigten, wie die Kontrollen, normale Hormon- Verläufe. Wenn man sich die



## Diskussion

Angstpatienten genauer anschaut, dann sieht man zum einen, dass nur 3 der 15 Probanden eine Panikstörung hatten und zum anderen, dass die HAM- A Werte mit  $5,8 \pm 7$  im Durchschnitt gering waren (Young et al., 2004). Da in der Studie von Petrowski et al. (2010) „Panik- und Agoraphobie Skala“- Werte und keine HAM- A Werte angegeben sind, kann man den Schweregrad der Erkrankung schwer vergleichen. Trotzdem sind die verschiedenen Schweregrade der Erkrankung eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse.

Dass Patienten mit Panikstörung auch in einer normalen Stresssituation nicht mit einer adäquaten Stresshormonausschüttung auf den Stressor reagieren können (Petrowski et al., 2010), untermauert unsere Ergebnisse. Man kann daraus die Hypothese ableiten, dass Patienten mit einer Panikstörung in Belastungssituationen über ein nicht adäquat reagierendes HPA-System verfügen. Dadurch können sie auf einen psychosozialen Stress-Reiz nicht angemessen reagieren. Studien zu anderen phobischen Störungen konnten ebenso eine dysfunktionale Stressantwort von Kortisol während einer Exposition zeigen (Curtis et al., 1976; Gustafsson et al., 2008). Allerdings gibt es auch konträre Studien, die bei anderen phobischen Störungen (Fahrphobien, Höhenphobien, Tierphobien) ein angemessen funktionierendes Stresshormonsystem während Expositionen nachweisen konnten (Alpers et al., 2003; Curtis et al., 1978; Abelson und Curtis 1989; Nesse et al., 1985). Gustaffson et al. untersuchten Jugendliche mit Zwangserkrankungen während eines Expositionstrainings. Parallel dazu wurden gesunde Probanden einem anderen Stressreiz (Feueralarm) ausgesetzt. Die Probanden reagierten auf den Reiz mit einer Kortisolwert- Erhöhung, bei den Patienten fiel diese Reaktion aus (Gustafsson et al., 2008). Es konnte, wie bei den Patienten mit Panikstörung, keine Reaktion der HPA-Achse auf psychosozialen Stress gezeigt werden.

Patienten mit einer Panikstörung haben geringere ANP- Blutwerte als Kontrollen, zeigen bei experimentell induzierten Panikattacken aber eine deutliche Freigabe von ANP (Kellner et al., 2003). ANP wirkt hemmend auf die HPA-Achse (Kellner et al., 1995; Ströhle et al., 1998). Es stellt sich daher die Frage, ob Patienten nur bei experimentell induzierten Panikattacken erhöhte ANP- Werte aufzeigen oder ob man die vermehrte ANP-Sekretion auch bei spontanen bzw. situativ getriggerten natürlichen Panikattacken nachweisen kann. Die erhöhte ANP-Sekretion während einer Panikattacke könnte, über die Hemmung der HPA-Achse, die ausbleibende Kortisol- und ACTH-Sekretion erklären. Des Weiteren kann es sein, dass durch die erniedrigten ANP- Werte in Ruhe das HPA-System nicht adäquat gehemmt wird, und es dadurch zu erhöhten

## Diskussion

Kortisolbasalwerten kommt. Um diese Thesen zu prüfen, sind weitere Untersuchungen des ANP-Verhaltens bei spontanen bzw. situativ getriggerten natürlichen Panikattacken nötig.

Eine wichtige Funktion des Kortisols bei Stress ist die Hemmung der Stress-Achse über einen negativen Feedback- Mechanismus. Da es bei den Patienten in der akuten Angstsituation zu keinem weiteren Kortisol-Anstieg gekommen ist, kann das Stress-System reflektorisch nicht ausreichend durch Kortisol und ACTH gehemmt werden. Durch das Ausbleiben der Hemmung kann die erhöhte Erregbarkeit hippocampaler Neurone, welche normalerweise durch erhöhte hippocampale GR- Aktivität bewirkt wird, wiederum nicht mehr gehemmt werden (de Kloet et al., 1991; Joëls und de Kloet 1992; Joëls und de Kloet 1989). Dieser Mechanismus, das Ausbleiben der Hemmung hippocampaler Neurone durch hippocampale GR, kann an der Entstehung von Verhaltens- und Emotions- Veränderungen, welche zu einer Panikattacke führen können, beteiligt sein.

Ein weiterer Erklärungsversuch für die ausgebliebene Kortisol-Antwort ist die Habituation der Patienten an die Angst. Dadurch, dass sie sehr oft Stresssituationen erleben müssen, gewöhnen sie sich hormonell daran und reagieren nicht mehr mit einer Stresshormonauslenkung. Diese These wird durch eine Beobachtung von Abelson et al. gestützt. Dort konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer höhere Kortisolbasalwerte hatten als Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer (Abelson et al., 2007). Diese Überlegung wird aber durch eine Studie von Petrowski in Frage gestellt. Bei Patienten, die in ihrem Leben erst wenige Panikattacken erlebt hatten, fiel die Stresshormonantwort während des TSSTs ähnlich gering aus wie bei den Patienten, die schon viele Panikattacken erlebt hatten (Petrowski et al., 2010). Dies legt eher das Vorliegen eines Vulnerabilitätsfaktors für Panikstörung im nicht- reagiblen HPA-System als die Folge einer hormonellen Habituation nahe.

### Methodische Probleme:

Da es sich um therapeutische in vivo Expositionen handelte, war es für uns unmöglich, alle Bedingungen in allen Aspekten zu standardisieren. Jeder Patient hatte individuelle Angst-Hierarchien und somit auch individuelle Expositionsorte. Ein weiterer unbeeinflussbarer Faktor war die Umgebung. Da die Expositionen hauptsächlich an öffentlichen Orten stattfanden, gab es verschiedene äußere Einflüsse, wie z.B. Passanten, die durch Fragen, die Blutentnahmen betreffend, störten oder höchst unterschiedliche Wetterbedingungen.

Eine weitere methodische Problematik war die Einhaltung der Expositionsprotokolle. Da die Expositionsorte in unterschiedlicher Reichweite der Charité lagen, unterschied sich die Zeit zwischen der ersten Blutentnahme und der Verlaufs- Blutentnahme bei den Patienten. Laut

## Diskussion

Protokoll sollte 5 Minuten vor der Exposition, an einem ruhigen Ort, eine erneute Blutentnahme stattfinden. Aufgrund äußerer Faktoren konnten wir diese 5 Minuten nicht immer einhalten. Zum einen, weil manche Patienten direkt vor der Exposition wiederholten Zuspruch brauchten, zum anderen, da z.B. die Wartezeit vor den Aufzügen am Alexanderturm variierte.

Bei der Kontrollgruppe waren die Protokolle vollständig an die der Patienten angeglichen. Auch dort war es aufgrund äußerer Umständen nicht immer möglich, sich exakt an die Vorgaben zu halten. So gab es zum Beispiel eine Verzögerung bei einem Filmstart im IMEX- Kino. Auch das Wetter konnten wir nicht beeinflussen und somit war es an manchen Expositionstagen der Kontrollen wärmer oder kälter als an den entsprechenden Therapie- Tagen der Patienten.

Ein weiterer wichtiger Punkt war bei beiden Gruppen die Ausgangssituation der Expositionen. Manche Patienten mussten sich beeilen, um rechtzeitig an der Charité zu sein. Diese ungleiche Ausgangslage hätten wir mit einer 1- bis 2-stündigen Ruhepause vor den Expositionen vermindern können.

Wie schon weiter oben erwähnt, hätten wir für die Bestimmung der Basalwerte von ACTH und Kortisol die Blutproben nicht direkt vor der Exposition abnehmen sollen, sondern weitere Kontrollverläufe an einem anderen Tag durchführen sollen.

### **4.2.3 Bei wiederholter Exposition nehmen die subjektiven Angstwerte ab (Hypothese 3)**

Bei dem Vergleich der ersten Exposition mit der dritten Exposition konnte diese Hypothese bestätigt werden. Dies könnte, wie oben beschrieben, den therapeutischen Effekt der Therapie widerspiegeln und somit der gelungene Nachweis der therapeutischen Intervention sein, oder nur durch den Umstand bedingt sein, dass die Expositionen mit dem am meisten gefürchteten Ort begannen haben und dann der Hierarchie folgend an Angstwert abnahmen.

#### Methodische Probleme:

Wie schon unter 4.2.1 beschrieben, wurde die Angst subjektiv durch den Patienten erfasst. Durch die subjektive Einschätzung ist eine interindividuelle Varianz wahrscheinlich.

### **4.2.4 Bei wiederholter Exposition kommt es zu einer verminderten Stresshormonaktivierung (Hypothese 4)**

Die drei Expositionen fanden in drei aufeinanderfolgenden Kalenderwochen statt. Während dieser Zeit nahmen die Patienten an Gruppensitzungen teil. Aufgrund des positiven Therapieerfolges sind wir von einer Normalisierung der HPA-Achse ausgegangen. Das

## Diskussion

subjektive Angstempfinden war bei der dritten Exposition geringer als bei den ersten beiden Expositionen und somit haben wir angenommen, dass auch die Stresshormone ACTH und Kortisol sich in der dritten Exposition mehr an die Hormonwerte der Kontrollen angleichen würden. Dies war nicht zu beobachten. In der statistischen Auswertung konnte zwar ein signifikanter Unterschied der drei Expositionen beobachtet werden, jedoch war es nicht möglich, diesen zu lokalisieren. Bei gesunden Probanden konnte in verschiedenen Studien eine verminderte Stressantwort bei wiederholtem Reiz gemessen werden. Kirschbaum et al. und Schommer et al. setzten gesunde Probanden mehrmals einem psychosozialen Stressor aus. Ein Kortisolanstieg konnte bei allen Probanden gemessen werden, allerdings konnte gezeigt werden, dass die Probanden bei wiederkehrenden Stressoren eine geringere Stressantwort zeigten (Kirschbaum et al., 1995; Schommer et al., 2003). Auch bei anderen Angst auslösenden Situationen, wie z.B. Fallschirmspringen, konnte eine verminderte Stresshormonantwort bei wiederholter Reizkonfrontation gemessen werden (Deinzer et al., 1997).

Wie schon weiter oben erwähnt, untersuchte Petrowski et al. auch Patienten mit Panikstörung bei wiederholtem Stressreiz. Dort konnte bei Patienten wie bei Kontrollen eine geringere Stresshormonantwort am zweiten Untersuchungstag gemessen werden, wobei nur die Hormonreduktion der Kontrollen am zweiten Tag signifikant war (Petrowski et al., 2010). Wir konnten jedoch keine signifikant verminderte Stresshormon-Ausschüttung bei der zweiten und dritten Exposition messen. Ein großer Unterschied von unseren Reizen zu denen in den eben beschriebenen Studien ist die Reizart. In den Studien, die eine verminderte Hormonantwort gemessen haben, war der Reiz immer der gleiche. Bei uns fanden die Expositionen an unterschiedlichen Orten statt, und somit gab es keine Wiederholung in Bezug auf den Stressor. Dadurch kann man unsere Expositionen nicht gleichsetzen mit einer wiederholten Reizkonfrontation, wie sie z.B. bei Petrowski verwendet wurde. Um die eigentliche Frage, ob es bei wiederholter Exposition zu einer verminderten Aktivierung des Stresshormon-Systems kommt, zu beantworten, müssten wir bei den Patienten bei allen drei Expositionen die gleichen Expositionsorte aufsuchen.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass es in der dritten Exposition zwar zu einer Furchtreduktion von 30% gekommen ist, diese aber eventuell nicht ausreichend für eine signifikant verminderte Hormonausschüttung ist.

### Methodische Probleme:

Durch das Aufsuchen von drei unterschiedlichen Expositionsorten ist jede Exposition eine neue Situation. Um dies zu umgehen, könnte man mit dem Patienten drei Mal den gleichen Ort

aufsuchen. Wie schon unter 4.2.2 beschrieben sind einige äußere Faktoren störend, jedoch nicht zu beeinflussen.

### **4.3 Ausblick**

Der Pathomechanismus, der die Entstehung einer Panikstörung begünstigt oder sogar die Ursache darstellt, ist bisher nicht bekannt. Wenn man von den gängigen Stresstheorien ausgeht, so kommt man zu der Annahme, dass die Stressachse während einer Panikattacke von Bedeutung ist. In der Literatur gibt es bisher aber keinen eindeutigen Beweis dafür. Dass unsere Patienten beim Betreten des Expositionsortes nicht mit einer adäquaten Stresshormonauslenkung reagierten, verwunderte uns zunächst und wir mussten unsere ursprüngliche Hypothese neu überdenken und umformulieren: *Patienten mit einer Panikstörung weisen eine veränderte HPA-Achse auf. Dadurch können sie in Stresssituationen (Panikattacken, psychosoziale Stresssituation) nicht angemessen auf den Stressreiz reagieren.* Wir haben herausgefunden, dass Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine veränderte HPA-Achsen-Reagibilität aufweisen und mit einer fehlenden Stresshormonauslenkung auf eine Panikattacke reagieren. Nun ist die Frage, ob diese Hyporesponsivität während der Erkrankung entstanden ist, oder ob sie der Erkrankung vorausgeht und einen Vulnerabilitätsfaktor darstellt.

Normalerweise reagiert der Körper auf furchteinflößende Situationen mit einer biologischen Reaktion, die dem Körper hilft mit dem Stress umzugehen und ihn zu bewältigen. Es wird über das sympathischen Nervensystems Adrenalin freigesetzt, welches dem Organismus die Kapazitäten für die physiologische „Fight or flight“-Reaktion ermöglicht (Cannon 1914). Gleichzeitig wird das HPA-System aktiviert. Dies mündet in einer erhöhten Kortisol-Sekretion und unterstützt dadurch die Bereitstellung der Substanzen in der Stress-Situation benötigt werden (Munck et al., 1984). Dieser Mechanismus hemmt sich wiederum selber, so dass es zu keiner überschüssigen Reaktion kommt (Chrousos und Gold 1992). Diese Systeme sind bei unseren Patienten verändert.

Nach Kessler erleben 22,7 % der Menschen einmal in ihrem Leben eine Panikattacke, eine Panikstörung ohne Agoraphobie entwickeln jedoch nur 3,7 % (Kessler et al., 2006). Warum werden einige Menschen nach dem einmaligen Erleben einer Panikattacke krank und andere nicht? Vielleicht liegt es daran, dass die Menschen die eine Panikstörung entwickeln nicht adäquat mit der Stresssituation (Panikattacke) umgehen konnten, da sie veränderte Stress-Mechanismen haben, die dann einen Vulnerabilitätsfaktor für eine Panikstörung darstellt.

De Quervain beschreibt die Wirkung von GC auf die Extinktion. Patienten die oral Kortison vor der Exposition bekommen hatten, zeigten weniger Angst in sozialen Stress Situationen. GC

## Diskussion

sollen über zwei Mechanismen die Extinktion beeinflussen. Einerseits wird unter dem Einfluss von GC der aversive Reiz neu erlernt und es kommt nicht mehr automatisch durch den Reiz zu der gespeicherten Furchtreaktion. Andererseits festigen GC neu gewonnene Informationen (de Quervain et al., 2011). Daraus ergibt sich ein möglicher Behandlungsansatz. Man kann den Patienten vor den Expositionen Kortison geben. Dadurch können sie die angstbesetzten Orte neu erleben, neu bewerten und die Angst verlernen. Soravia et al. (2006) konnten 2006 zeigen, dass Patienten mit sozialer Phobie weniger Angst vor und während dem TSST hatten, wenn sie vorher oral Kortison eingenommen hatten. Noch einen Schritt weiter geht die Studie von Zohar et al. (2011). Menschen die ein Trauma erlebten, haben innerhalb von 6 Stunden entweder intravenös Kortison (100- 140 mg) oder intravenös ein Plazebo injiziert bekommen. Die Gruppe die das Kortison bekam, hat signifikant weniger posttraumatische Belastungsstörungen entwickelt. Für die Patienten bedeutet das zum einen, dass sie vor dem Ausbrechen der Erkrankung schon vulnerabel dafür waren und dass sie zum anderen durch die Fehlfunktion der Stress-Achse nicht in der Lage sind die gefürchteten Angst-Situationen neu zu erlernen. Es bedeutet aber auch, dass neue vielversprechende Behandlungswege eingeschlagen werden könne.

Um die Ursachen und die Aufrechterhaltung der Panikstörung besser zu verstehen sind weitere Projekte wichtig um herauszufinden wie sich ANP und Adrenalin während situativ getriggerten Panikattacken verhalten und wie die TSST- und Hormon-Basal-Werte der Patienten vor und nach den Expositionen sind.

## 5 Zusammenfassung

Normalerweise reagiert der menschliche Körper auf das Erleben von Angst mit einer Aktivierung der HPA-Achse. Diese Aktivierung führt zu einer ACTH- und Kortisol-Sekretion. Eine Panikattacke stellt für Patienten eine starke emotionale Stresssituation dar. Bisher gibt es nur wenige Studien, die das Stresshormonsystem bei situativ getriggerten oder spontanen Panikattacken untersucht haben (Bandelow et al., 2000; Cameron et al., 1987 und Woods et al., 1987). Cameron und Woods konnten keine signifikante Kortisol-Sekretion während der Panikattacken aufzeigen, jedoch konnte Bandelow einen Kortisolanstieg während Panikattacken beschreiben. Diese unterschiedlichen Studienergebnisse und die Tatsache, dass bisher nur Kortisol und nicht ACTH untersucht wurden, ergab die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. Diese Studie sollte klären, wie sich Kortisol, ACTH und das subjektive Angstempfinden bei situativ getriggerten Panikattacken verhalten.

Es wurden 10 Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie und 10 nach Alter und Geschlecht ausgewählte Kontrollprobanden untersucht. Die Patienten wurden mit einer 4- wöchigen kognitiven Verhaltenstherapie behandelt. Im Rahmen der KVT nahmen sie in drei aufeinanderfolgenden Wochen an insgesamt drei individuellen Expositionstrainings teil. Durch die Exposition an agoraphobischen Orten und Situationen wurde Angst erzeugt. Vor, während und nach der Exposition wurden subjektiven Angstwerte erhoben und simultan dazu ACTH- und Kortisol-Konzentrationen im Blutplasma ermittelt. Die Kontrollprobanden durchliefen die gleichen Expositionen. Anschließend verglichen wir die Angst- und Hormonwerte der Patienten und der Kontrollen bei den drei Expositionen miteinander und analysierten die Unterschiede mit mehrfaktoriellen ANOVAs.

Die Patienten hatten schon zu Beginn des Expositionstages erhöhte Angstwerte, welche beim Betreten des Expositionsortes stark anstiegen. Der parallel zur Angst erwartete Anstieg der Stresshormone blieb aus. Zwar zeigt sich, dass die Patienten zu Beginn der Exposition, in der Phase der Erwartungsangst, erhöhte Kortisolspiegel im Vergleich zu den Kontrollen haben, jedoch können wir keinen Anstieg der Kortisolkonzentration während der Exposition messen. In der Erholungsphase nach der Exposition nähern sich die Kortisolwerte der Patienten und Kontrollen einander an. Bei den ACTH-Werten zeigen sich zu Beginn des Expositionstages in beiden Gruppen vergleichbare Werte, wobei die Patienten in der Erholungsphase verglichen mit den Kontrollen niedrigere Werte aufweisen. In beiden Fällen spiegeln sich die unterschiedlichen

## Zusammenfassung

Verläufe von Patienten und Probanden in signifikanten Interaktionen von Gruppe und Phase wider.

Über die drei Expositionen hinweg nahm die Furcht ab. Wir können einen signifikanten Unterschied zwischen der ersten und der dritten Exposition feststellen. Bei den Hormonen können wir ebenfalls einen signifikanten Abfall über die drei Expositionen verzeichnen, diesen jedoch nach Korrektur für multiples Testen nur im statistischen Trend in einer Abnahme von Expo 1 auf 2 und für ACTH zusätzlich noch von Expo 1 auf Expo 3 lokalisieren.

Die Patienten zeigten in dieser Studie eine Dissoziation von Furcht und den Konzentrationen der beiden Stresshormone während einer Expositionstherapie. Dieses Paradoxon wurde auch schon 2010 von Petrowski et al. beschrieben. Dort wurden Patienten mit Panikstörung und Kontrollen einem psychosozialen Stressor (TSST) ausgesetzt. Beide Gruppen zeigten subjektiv empfundenen Stress, aber die Patienten zeigten keinen Anstieg von Kortisol. Wenn man unsere Ergebnisse mit denen der eben genannten Studie vergleicht, so kommt man zu dem Schluss, dass Patienten mit einer Panikstörung eine pathologisch veränderte HPA-Achsen-Reagibilität auf Stress haben.

Durch die fehlende Kortisol-Sekretion während einer situativ getriggerten Panikattacke könnte es dem Patienten schwerer fallen in der (Stress-) Situation umzulernen. Als neue Behandlungsansätze könnte man den Patienten vor der Exposition oral Kortison verabreichen. Dadurch könnte eventuell die angstbesetzte Situation einfacher umgelernt werden.

Um die biologischen Prozesse bei Patienten mit Panikstörung besser zu verstehen, sind weitere Studien über die Stresshormone Adrenalin, ACTH und Kortisol vor und während Panikattacken und vor und während dem TSST sowie über die Basalwerte der Hormone notwendig. Durch das Verstehen der genauen hormonellen Abläufe bei Patienten und Probanden können neue Therapieansätze wie z.B. Kortison-Gabe bei Expositionstherapien abgeleitet werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- Abelson JL, Curtis GC. Cardiac and neuroendocrine responses to exposure therapy in height phobics: desynchrony within the „physiological response system“. *Behaviour Research and Therapy* 1989; 27(5):561-567.
- Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(4):323-331.
- Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depression and Anxiety* 2007; 24(1):66-76.
- Aguilera G. Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 1998;9(8):329-336.
- Alpers GW, Abelson JL, Wilhelm FH, Roth WT. Salivary cortisol response during exposure treatment in driving phobics. *Psychosomatic Medicine* 2003;65(4):679-687.
- Arolt V, Zwanzger P, Ströhle A, Hamm A, Gerlach A, Kircher T, Deckert J. The research network PANIC-NET: improving the treatment of panic disorder - from a better understanding of fear circuit mechanisms to more effective psychological treatment and routine care. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 2009;59(3-4):124-31.
- Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Salivary cortisol in panic attacks. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157(3):454-456.
- Bandelow B, Wedekind D, Sandvoss V, Broocks A, Hajak G, Pauls J, Peter H, Rüther E. Diurnal variation of cortisol in panic disorder. *Psychiatry Research* 2000;95(3):245-250.
- Bandelow, Borwin: *Angst- und Panikerkrankungen: Ätiologie - Diagnostik - Therapie* 2. Aufl., Uni-Med, Bremen 2006.
- Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, Broocks A, Hajak G, Rüther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2002;43(4):269-278.
- Bandelow B, Brunner E, Broocks A, Beinroth D, Hajak G, Pralle L, Rüther E. The use of the Panic and Agoraphobia Scale in a clinical trial. *Psychiatry Research* 1998;77(1):43-49.
- Beck AT, Steer RA. Manual for the revised beck depression inventory. *San Antonio: The Psychological Corporation, TX*, 1988.
- Beck AT, Steer RA. Beck anxiety inventory. *San Antonio: TX: The Psychological Corporation* 1993.
- Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wright F. A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1992;149(6):778-783.

## Literaturverzeichnis

- Bekker MHJ, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gender Medicine* 2007; 4 Suppl B:178-193.
- Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(5):1729–1736.
- Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 2008;19(5):175-180.
- Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, Petraglia F, Panerai A, Sacerdote P. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology* 1992;26(1-2):12-22.
- Busse A, Plaumann M, Walter U. Stresstheoretische Modelle. In *Weißbuch Prävention 2005/2006*. Springer Berlin Heidelberg 2006, S. 63-77.
- Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS. Endocrine and physiological changes during „spontaneous“ panic attacks. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12(5):321-331.
- Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol* 1914;33:356–372.
- Capps L, Sigman M, Sena R, Henker B, Whalen C. Fear, anxiety and perceived control in children of agoraphobic parents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 1996;37(4):445-452.
- Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology* 2003;463(1-3):235-272.
- Carroll, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 1976;33(9):1039-1044.
- Chambless DL, Ollendick TH. Empirically supported psychological interventions: controversies and evidence. *Annual Review of Psychology* 2001;52:685-716.
- Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C. The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy* 1985;23(1):35-44.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;4;267(9):1244-52.
- Curtis GC, Cameron OG, Nesse RM. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *The American Journal of Psychiatry* 1982;139(8):1043-1046.
- Curtis GC, Nesse R, Buxton M, Lippman D. Anxiety and plasma cortisol at the crest of the circadian cycle:reappraisal of a classical hypothesis. *Psychosomatic Medicine* 1978;40(5):368-378.
- Curtis G, Buxton M, Lippman D, Nesse R, Wright J. „Flooding in vivo“ during the circadian phase of minimal cortisol secretion: anxiety and therapeutic success without adrenal cortical activation. *Biological Psychiatry* 1976;11(1):101-107.

## Literaturverzeichnis

- Deinzer R, Kirschbaum C, Gresele C, Hellhammer DH. Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiology & Behavior* 1997;61(4):507-511.
- Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Research. Brain Research Reviews* 1990;15(2):71-100.
- Engler D, Pham T, Fullerton MJ, Ooi G, Funder JW, Clarke IJ. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology* 1989;49(4):367-381.
- Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Pütz B, Uhr M, Binder EB, Holsboer F, Keck ME. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2515-2522.
- Finn DA, Rutledge-Gorman MT, Crabbe JC.. Genetic animal models of anxiety. *Neurogenetics* 2003;4(3):109-135.
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 2006;188:305-312.
- Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1987;144(10):1320-1323.
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1989;146(2):148-161.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry* 2000;157(4):493-505.
- Gould RA, Robert A. Gould, Buckminster S, Pollack MH, Otto MW, Yap L. Cognitive - Behavioral and Pharmacological Treatment for Social Phobia: A Meta - Analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1997;4(4):291-306.
- Gould RA, Ott MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* 1995;15(8):819-844.
- Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Anais Da Academia Brasileira De Ciências* 2005;77(3):477-491.
- Gustafsson PE, Gustafsson PA, Ivarsson T, Nelson N. Diurnal cortisol levels and cortisol response in youths with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2008;57(1-2):14-21.
- Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. *Br J Psychiatry* 1969;(Special):76-79.

## Literaturverzeichnis

- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology* 1967;6(4):278-296.
- Heitzer MD, Wolf IM, Sanchez ER, Witchel SF, DeFranco DB. Glucocorticoid receptor physiology. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2007;8(4):321-330.
- Hennig J, Laschefski U, Opper C. Biopsychological changes after bungee jumping: beta-endorphin immunoreactivity as a mediator of euphoria? *Neuropsychobiology* 1994;29(1):28-32.
- 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(10):1568-1578.
- Hoehn-Saric R. Neurotransmitters in anxiety. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982;39(6):735-42.
- Hoffmann J. Evaluation der Gruppentherapie für Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie der Charité: Humboldt-Universität zu Berlin, 2005.
- Hofmann SG, Smits JAJ. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(4):621-632.
- Holsboer F, Spengler D, Heuser I. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Progress in Brain Research* 1992;93:385-417.
- Joëls M, de Kloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends in Neurosciences* 1992;15(1):25-30.
- Joëls M, de Kloet ER. Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science (New York, N.Y.)* 1989;245(4925):1502-1505.
- Kathol RG, Noyes RJr, Lopez AL, Reich JH. Relationship of urinary free cortisol levels in patients with panic disorder to symptoms of depression and agoraphobia. *Psychiatry Research* 1988;24(2):211-221.
- Keck ME, Welt T, Wigger A, Renner U, Engelmann M, Holsboer F, Landgraf R. The anxiolytic effect of the CRH(1) receptor antagonist R121919 depends on innate emotionality in rats. *The European Journal of Neuroscience* 2001;13(2):373-380.
- Kellner M, Herzog L, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K. Possible role of atrial natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic. *The American Journal of Psychiatry* 1995;152(9):1365-1367.
- Kellner M, Jahn H, Wiedemann K.. Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2003;3(3):381-386.
- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(4):415-424.

## Literaturverzeichnis

- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The „Trier Social Stress Test“--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28(1-2):76-81.
- Kirschbaum C, Prüssner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine* 1995;57(5):468-474.
- de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience* 2005;6(6):463-475.
- de Kloet ER, et al.. Plasticity and function of brain corticosteroid receptors during aging. *Acta Endocrinologica* 1991;125 Suppl 1:65-72.
- Korte SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2001;25(2):117-142.
- Kronfol Z, Nair M, Zhang Q, Hill EE, Brown MB. Circadian immune measures in healthy volunteers: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sympathetic neurotransmitters. *Psychosomatic Medicine* 1997;59(1):42-50.
- Landon TM, Barlow DH. Cognitive-Behavioral Treatment for Panic Disorder: Current Status. *Journal of Psychiatric Practice* 2004;10:211–226.
- Liberzon I, Abelson JL, Flagel SB, Raz J, Young EA. Neuroendocrine and psychophysiologic responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 1999;Jul;21(1):40-50.
- Limpert E, Stahel WA, Abbt M. Log-normal Distributions across the Sciences: Keys and Clues. *Biological Sciences* 2001;51(5):341-352.
- Margraf J, Schneider S. Panik. Angstanfälle und ihre Behandlung. (2. überarbeitete Auflage). Berlin: Springer 1990.
- Margraf J, Schneider S. Panikstörung und Agoraphobie. *Hogrefe- Verlag* 1998;12-13.
- Marks IM, Gray S, Cohen D, Hill R, Mawson D, Ramm E, Stern RS. Imipramine and brief therapists-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Archives of General Psychiatry* 1983;40(2):153-162.
- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* 1984;5(1):25-44.
- Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* 2002;14;36(4):567-84.
- Nader K. Memory traces unbound. *Trends Neurosci.* 2003;26(2):65-72.
- Nesse RM, Curtis GC, Thyer BA, McCann DS, Huber-Smith MJ, Knopf RF. Endocrine and cardiovascular responses during phobic anxiety. *Psychosomatic Medicine* 1985;47(4):320-332.

## Literaturverzeichnis

- Pavlov IP. *Conditioned Reflexes*. London: Oxford University Press 1927.
- Peters A, Conrad M, Hubold C, Schweiger U, Fischer B, Fehm HL. The principle of homeostasis in the hypothalamus- pituitary- adrenal system: new insight from positive feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293: R83–R98.
- Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Wittchen HU, Kirschbaum C. A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(3):414-421.
- de Quervain DJF, Bentz D, Michael T, Bolt OC, Wiederhold BK, Margraf J, Wilhelm FH. From the Cover: Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108(16):6621-6625.
- Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, et al.. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1986;143(7):896-899.
- Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet* 2006;368(9540):1023-1032.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. *Diagnostische Kriterien* 1. Aufl., Hogrefe-Verlag 2003.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G: *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. 29.Auflage Springer Berlin 2005. S. 482-484.
- Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine* 2003;65(3):450-460.
- Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1996;15(1):7-15.
- Selye H, Köbcke H. *Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1953.
- Shirotsuki K, Izawa S, Sugaya N, Yamada KC, Ogawa N, Ouchi Y, Nagano Y, Nomura S. Salivary cortisol and DHEA reactivity to psychosocial stress in socially anxious males. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 2009;72(2):198-203.
- Siegmund A, Köster L, Meves AM, Plag J, Stoy M, Ströhle A. Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorder and agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research* 2011;45(3):339-346.
- Smoak KA, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. *Mechanisms of Ageing and Development* 2004;125(10-11):697-706.
- Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehlert U, Roozendaal B, de Quervain DJ. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;4;103(14):5585-90.

## Literaturverzeichnis

- Spitzer L. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Third Edition*, American Psychiatric Association 1981.
- Stevens A, White A. ACTH: cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. *Results and Problems in Cell Differentiation* 2010;50:63-84.
- Ströhle A. The neuroendocrinology of stress and the pathophysiology and therapy of depression and anxiety. *Der Nervenarzt* 2003;74(3):279-291.
- Ströhle A, Holsboer F, Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2000;22(3):251-256.
- Ströhle A, Jahn H, Montkowski A, Liebsch G, Boll E, Landgraf R, Holsboer F, Wiedemann K. Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. *Neuroendocrinology* 1997;65(3):210-215.
- Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test. *Biological Psychiatry* 1998;43(5):371-375.
- Subic-Wrana C, Maucher V, Beutel ME. Psychotherapie der Panikstörung. *Psychotherapeut* 2006;51(5):334-345.
- Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of Clinical Biochemistry* 1983;20 (Pt 6):329-335.
- Vreeburg SA, Zitman FG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Hoogendijk WJ, Smit JH, Penninx BW. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine* 2010;72(4):340-347.
- Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *Journal of Neural Transmission* 2000;107(7):831-837.
- Wolpe J: *Psychotherapy by Reciprocal Inhibition*, 1. Aufl., Stanford University Press 1958.
- Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks. Behavioral, physiologic, and biochemical characterization. *Archives of General Psychiatry* 1987;44(4):365-375.
- Young EA, Abelson JL, Cameron OG. Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a social stressor in major depression. *Biological Psychiatry* 2004;56(2):113-120.
- Young EA, Kwak SP, Kottak J. Negative feedback regulation following administration of chronic exogenous corticosterone. *J Neuroendocrinol* 1995;Jan;7(1):37-45.
- Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N, Cwikel-Hamzany S, Matar MA, Kaplan Z, Yehuda R, Cohen H. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD:

## Literaturverzeichnis

Interplay between clinical and animal studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; Nov;21(11):796-809.

Zoumakis E, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone receptor antagonists: an update. *Endocrine Development* 2010;17:36-43.

Zwanzger P, Deckert J. Anxiety disorders. Causes, clinical picture and treatment. *Der Nervenarzt* 2007;78(3):349-359.



## Publikationsliste

Siegmund A, Köster L, Meves AM, Plag J, Stoy M, Ströhle A. Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorder and agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research* 2011;45(3):339-346.

Meves A, Köster L, Siegmund A, Ströhle A. Levels of fear and stress hormones during exposure training in patients with agoraphobia and panic disorder. Posterpräsentation auf der 11. Jahrestagung der Gesellschaft für Angstforschung. Münster November 2009.

## Erklärung

„Ich, Anna Magdalena Meves, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Das Stresshormonsystem während in-vivo Expositionstherapie bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ströhle, für die engagierte, zuverlässige und ganz besonders nette Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Bei Fragen stets ansprechbar, hat Herr Prof. Dr. med. Ströhle eine äußerst angenehme und freundliche Arbeitsatmosphäre geschaffen.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Anja Siegmund, meiner weiteren Betreuerin. Mit ihrer großartigen Unterstützung, ihrer Hilfsbereitschaft, und ihrer konstruktive Kritik stand sie mir bei Fragen jeglicher Art immer zur Seite. Geduldig hat sie mich vom wissenschaftlichen Arbeiten bis hin zur Statistik geleitet. Durch ihre Freude und ihr Interesse an der wissenschaftlichen Arbeit konnte sie mich stets motivieren, meine Leistungen zu steigern um die Thematik möglichst intensiv zu durchdringen.

Juliane Elfi Magdalena danke ich für die Korrektur dieser Arbeit und für ihre Freundschaft. Abschließend möchte ich meiner besonders tollen Familie danken.