

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

DISSERTATION

Das Stresshormonsystem bei situativ induzierten Panikattacken –
Eine Untersuchung im Rahmen therapeutischer in-vivo
Expositionen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa-Sophie Köster

aus Düsseldorf

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Ströhle
 2. Prof. Dr. med. B. Bandelow
 3. Prof. Dr. med. M. Kellner

Datum der Promotion: 03.09.2010

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

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Angst und Angsterkrankungen	8
1.2	Die Panikstörung und ihre Behandlung	9
1.2.1	Definition der Panikstörung und Agoraphobie	9
1.2.2	Ätiologie der Panikstörung	10
1.2.3	Die Behandlung der Panikstörung	11
1.3	Neuroendokrinologie von Stress	12
1.3.1	Hintergrund	12
1.3.2	Die Stressantwort	12
1.4	Das Stresshormonsystem bei Patienten mit einer Panikstörung	17
1.4.1	Kortisolbasalwert	17
1.4.2	HPA-Achsen-Stimulationstests	17
1.5	Das Stresshormonsystem während Panikattacken	18
1.5.1	Aktivierung des Stresshormonsystems während spontan oder situativ induzierten Panikattacken	18
1.5.2	Aktivierung des Stresshormonsystems bei respiratorisch oder pharmakologisch induzierten Panikattacken:	20
2	Fragestellung und Hypothesen	22
2.1	Fragestellung	22
2.2	Hypothesen	23
3	Methoden	25
3.1	Patienten	25
3.1.1	Stichprobe	25
3.1.2	Einschlusskriterien	25
3.1.3	Ausschlusskriterien	25
3.2	Therapie	26
3.2.1	Gruppentherapie an der Charité	26
3.2.2	Exposition	29
3.3	Bestimmung der Stresshormone und subjektiver Angstverläufe während der Expositionen	31
3.3.1	Blutentnahmen	31
3.3.2	Subjektive Angstverläufe während der Expositionstherapie	32
3.4	Erfassen der klinischen Symptomatik	33
3.5	Statistische Analyse	34
4	Ergebnisse	37
4.1	Beschreibung der Stichprobe	37
4.2	Angstverläufe während der Expositionstherapie	38
4.3	Kortisolverläufe während der Expositionstherapie	39
4.4	ACTH-Verläufe während der Expositionstherapie	39

Hypothesentestung	41
4.5 Aktivierung des Stresshormonsystems bei situativ induzierten Panikattacken (Hypothese 1)	40
4.6 Korrelation zwischen subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung (Hypothese2)	41
4.6.1 Korrelation von Kortisol und Angst	41
4.6.2 Korrelation von ACTH und Angst	42
4.7 Die Stresshormonausschüttung bei wiederholter Expositionstherapie (Hypothese 3)	45
4.8 Der Therapieerfolg der an der Charité etablierten kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (Hypothese 4)	46
4.8.1 Die Panik- und Agoraphobieskala	46
4.8.2 Das Mobilitätsinventar	48
4.8.3 Das Beck Depressionsinventar	49
4.8.4 Das Beck Angstinventar	49
5 Diskussion	50
5.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	50
5.1.1 Stichprobe	50
5.1.2 Aktivierung des Stresshormonsystems bei spontanen oder situativ induzierten Panikattacken (Hypothese 1)	51
5.1.3 Korrelation zwischen subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung (Hypothese 2)	52
5.1.4 Die Stresshormonausschüttung bei wiederholter Expositionstherapie (Hypothese 3)	53
5.1.5 Der Therapieerfolg der an der Charité etablierten kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (Hypothese 4)	53
5.2 Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung von methodischen Problemen	53
5.2.1 Aktivierung des Stresshormonsystems bei situativ induzierten Panikattacken (Hypothese 1)	53
5.2.2 Korrelation zwischen subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung (Hypothese 2)	58
5.2.3 Die Stresshormonausschüttung bei wiederholter Expositionstherapie (Hypothese 3)	59
5.2.4 Der Therapieerfolg der an der Charité etablierten kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (Hypothese 4)	59
5.3 Ausblick	60
6 Zusammenfassung	62
7 Literaturverzeichnis	68
Erklärung an Eides Statt	72
Curriculum Vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Publikationsliste	74
Danksagung	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: <i>Das Stresshormonsystem nach Chrousos, 1995</i>	13
Abbildung 1.2: <i>Bedeutung von CRH</i>	14
Abbildung 1.3: <i>Zirkadianer Rhythmus von Kortisol und ACTH</i>	15
Abbildung 3.1: <i>Der Teufelskreis der Angst</i>	27
Abbildung 3.2: <i>Das Stressmodell</i>	28
Abbildung 3.3: <i>Typische Angstverläufe</i>	28
Abbildung 3.4: <i>Erfassung von Angst und Hormonen während der Expositionstherapie</i>	33
Abbildung 3.5: <i>Korrelationen von Angst und Hormonen</i>	35
Abbildung 4.1: <i>Geschlechterverteilung innerhalb der Stichprobe</i>	37
Abbildung 4.2: <i>Verteilung des CGI innerhalb der Stichprobe</i>	37
Abbildung 4.3: <i>Altersverteilung innerhalb der Stichprobe</i>	37
Abbildung 4.4: <i>Angstverläufe bei wiederholtem Expositionstraining</i>	38
Abbildung 4.5: <i>AUC`s der subjektiven Angst bei wiederholtem Expositionstraining</i>	38
Abbildung 4.6: <i>Kortisolverlauf während wiederholtem Expositionstraining</i>	39
Abbildung 4.7: <i>ACTH-Verlauf während wiederholtem Expositionstraining</i>	39
Abbildung 4.8: <i>Beobachtungszeiträume für die Korrelationsbestimmung von Angst und Hormonen: 1- Erwartungsangst; 2- Exposition; 3-Recovery</i>	41
Abbildung 4.9: <i>AUC`s von Kortisol</i>	45
Abbildung 4.10: <i>AUC`s von ACTH</i>	45
Abbildung 4.11: <i>Gesamtscore der Panik- und Agoraphobieskala</i>	46
Abbildung 4.12: <i>Gesamtscore des Mobilitätsinventars-Alleine</i>	48
Abbildung 4.13: <i>Gesamtscore des Mobilitätsinventars-Begleitet</i>	48
Abbildung 4.14: <i>Gesamtscore des Beck Depressionsinventars</i>	49
Abbildung 4.15: <i>Gesamtscore des Beck Angstinventars</i>	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Unterteilung der Angststörungen nach DSM-IV	8
Tabelle 3.1: Auflistung der Expositionsorte	29
Tabelle 3.2: Erfassung von Angst und Hormonen während der Expositionstherapie	32
Tabelle 3.3: Korrelationen von Furcht und Hormonen	35
Tabelle 4.1: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der Kortisolbasalwerte und der Werte während der Exposition/Panikattacke bei Exposition 1, 2 und 3	40
Tabelle 4.2: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) der ACTH-Basalwerte und der Werte während der Exposition/Panikattacke bei Exposition 1, 2 und 3	40
Tabelle 4.3: Korrelation der Gesamt AUC's von Kortisol und Angst	41
Tabelle 4.4: Korrelation der Erwartungsangst-AUC's von Kortisol und Angst	41
Tabelle 4.5: Korrelation der Exposition-AUC's von Kortisol und Angst	42
Tabelle 4.6: Korrelation der Recovery-AUC's von Kortisol und Angst	42
Tabelle 4.7: Korrelation der Gesamt AUC's von ACTH und Angst	42
Tabelle 4.8: Korrelation der Erwartungsangst-AUC's von ACTH und Angst	42
Tabelle 4.9: Korrelation der Exposition-AUC's von ACTH und Angst	42
Tabelle 4.10: Korrelation der Recovery-AUC's von ACTH und Angst	42
Tabelle 4.11: Korrelation des Baseline-CGI und ACTH-Expression	43
Tabelle 4.12: Korrelation des Baseline-CGI und der Angst	43
Tabelle 4.13: Korrelation der AUC's von ACTH und Angst unter Kontrolle des Baseline-CGI	44
Tabelle 4.14: Auswertung der Panik- und Agorapnobieskala	47

1 Einleitung

1.1 Angst und Angsterkrankungen

Angst ist ein Phänomen, welches in allen menschlichen Kulturen und Entwicklungsstufen (evolutionär sowie individuell) existiert. Auch Tiere können Angst empfinden; eine gesunde Angst vor realen Gefahren sichert das Überleben und bietet so einen evolutionsbiologischen Vorteil. Angst ist demzufolge ein überlebenswichtiges physiologisches Geschehen. Sie wird erst dann pathologisch, wenn sie in übermäßiger Stärke und/oder in ungefährlichen Situationen auftritt und so zu Einschränkungen im täglichen Leben führt.

Angststörungen wurden 1978 mit Einführung der Research Diagnostic Criteria (RCD) aufgeführt und systematisch kategorisiert. Daraufhin wurden die Panikstörung und die Agoraphobie von der *American Psychiatric Association* im Diagnose-System „Statistical Manual for Mental Diseases“ (DSM-III) erstmals als eigenständiges Syndrom aufgeführt (APA, 1980). Diese Einteilung wurde auch von der 10. Version der *International Classification of Diseases* weitgehend übernommen (WHO, 1991).

Eine Übersicht über die aktuelle Unterteilung von Angststörungen gemäß DSM-IV bietet Tabelle 1.1:

Tabelle 1.1: Unterteilung der Angststörungen nach DSM-IV (APA,1994)

300.01	Panikstörung ohne Agoraphobie
300.21	Panikstörung mit Agoraphobie
300.22	Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte
300.23	Soziale Phobie
300.29	Spezifische Phobie
300.3	Zwangsstörung
309.81	Posttraumatische Belastungsstörung
308.3	Akute Belastungsstörung
300.02	Generalisierte Angststörung
293.89	Angststörung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors
291.x	Substanzinduzierte Angststörung

1.2 Die Panikstörung und ihre Behandlung

1.2.1 Definition der Panikstörung und Agoraphobie

Die Panikstörung ist durch das wiederholte Auftreten anfallartiger Angstzustände charakterisiert. Sie wird oft durch agoraphobisches Vermeidungsverhalten kompliziert (ICD-10: Agoraphobie mit Panikstörung F40.01; DSM-IV: Panikstörung mit Agoraphobie).

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 4,7% ist die Panikstörung eine häufig auftretende Angsterkrankung (Kessler et. al., 2006).

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn beträgt 28,9 Jahre, die maximale Ausprägung scheint sich um das 36. Lebensjahr einzustellen (Bandelow, 2006).

Frauen sind sowohl von der Panikstörung ohne Agoraphobie als auch von der Panikstörung mit Agoraphobie häufiger betroffen: So erkrankten Frauen doppelt so häufig an einer isolierten Panikstörung, an einer Panikstörung mit Agoraphobie sogar 3mal so häufig wie Männer (Bekker und van Mens-Verhulst, 2007).

Patienten mit einer Panikstörung weisen oft Komorbiditäten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen auf. Besonders hohe Komorbiditäten sind mit affektiven Störungen, Suchterkrankungen und anderen Angsterkrankungen beschrieben (Magee et al., 1996).

Das DSM-IV kodiert die Panikstörung als eine Störung, bei der es wiederholt zu unerwarteten Panikattacken kommt, die von einer Erwartungsangst begleitet sind. Dabei dürfen die Panikattacken nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (Medikament, Droge) oder aber auf eine somatische Störung zurückzuführen sein. Außerdem dürfen die Panikattacken durch keine andere psychiatrische Störung (Sozialphobie, Zwangsstörung, Posttraumatische Belastungsstörung etc.) erklärt werden.

Bei der Panikattacke handelt es sich um eine klar abgrenzbare Episode intensiver Angst, bei der körperliche Symptome abrupt auftreten und meistens innerhalb von 10 Minuten ihren Höhepunkt erreichen. Zu den häufigsten Symptomen zählen kardiale Beschwerden wie Palpitationen, Herzrasen oder Engegefühl in der Brust. Darüber hinaus werden oft vegetative Symptome (Übelkeit, Zittern, Orthostase, Hitzewallungen, Schwindel, Benommenheit Schwitzen) beschrieben. Diagnosekriterien sind weiterhin die Angst zu sterben oder verrückt zu werden, Derealisation (Gefühl der Unwirklichkeit) und Depersonalisation.

Die Erwartungsangst, also die „Angst vor der Angst“, wird von vielen Patienten als quälender empfunden als die Panikattacken an sich. Sie wird oft beschrieben als eine vage Angst vor erneuten Panikattacken mit ungewissem Ausgang.

Oft entwickelt sich im Rahmen einer Panikstörung eine Agoraphobie. Diese definiert das DSM-VI als Angst vor Orten bzw. Situationen, von denen eine Flucht schwierig sein oder medizinische Hilfe nur schwer erreichbar sein könnte. Typische Situationen sind z.B. alleine außer Haus zu sein, in einer Menschenmenge zu stehen, Reisen im Bus, Auto oder Zug. Um die Diagnose der Agoraphobie zu sichern müssen die gefürchteten Situationen vermieden werden oder nur mit deutlichem Unbehagen von den Patienten durchgestanden werden. Die Angst bzw. das Vermeidungsverhalten darf durch keine andere psychische Störung besser erklärt werden.

Anhand des Clinical Global Inventory (CGI) kann der Schweregrad einer Panikstörung objektiviert werden. Dabei werden das Ausmaß von Paniksymptomen, Angst, Vermeidungsverhalten und das Funktionsniveau fremdbeurteilt.

1.2.2 Ätiologie der Panikstörung

Die Pathogenese der Panikstörung ist komplex. Es muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden, bei welchem sowohl biologische als auch psychosoziale Ansätze berücksichtigt werden müssen.

Nach dem Stress-Vulnerabilitätsmodell können unterschiedlichste Faktoren zu einer erhöhten Anfälligkeit für Panikstörungen führen, ein akutes Lebensereignis kann dann die Störung auslösen. Die Vulnerabilität (Prädisposition) kann angeboren oder erworben sein.

Unter den biologischen Faktoren spielen genetische Faktoren eine wesentliche Rolle. Eine Zusammenfassung der Familien-, Zwillings- und Kopplungsuntersuchungen (genetische Marker der Panikstörung bei Familienmitgliedern) findet sich bei Smoller et al. (2008). Es werden spezielle genetische Polymorphismen diskutiert, welche das Entstehen einer Panikstörung begünstigen könnten. Auch ein Ungleichgewicht im Neurotransmitterhaushalt stellt einen biologischen Ansatz zur Erklärung der Vulnerabilität dar. Diskutiert werden vor allem Veränderungen im Serotoninsystem, im noradrenergen System, im adenosinergen System und im GABA-System (Bandelow, 2001).

Psychosoziale Faktoren, die zur Entstehung einer Panikstörung beitragen, sind vielfältig. In der Literatur werden unter anderem lerntheoretische Modelle (Capps et al., 1996) und frühkindliche Traumata (Bandelow et al., 2002) diskutiert.

Die biologischen und psychosozialen Einflüsse wirken sich auf der neurobiologischen Ebene aus und führen über eine Veränderung von neuronalen Prozessen zur Entstehung von Panikstörungen (Zwanzger und Deckert, 2007).

Gorman und seine Kollegen erstellten ein neuroanatomisches Modell eines „Angstnetzwerkes“, bestehend aus der Amygdala, dem Hirnstamm, dem Hippocampus, dem

Thalamus, dem Hypothalamus, dem Locus Coeruleus, dem periaquäduktalen Grau und dem medialen präfrontalen Kortex (Gorman et al., 1989; Gorman et al., 2000). Durch ein gestörtes Zusammenspiel dieser Zentren und eine allgemeine Übererregbarkeit des gesamten „Angstnetzwerkes“ (möglicherweise bedingt durch ein oben genanntes Ungleichgewicht im Transmitterhaushalt) könnte das Entstehen einer Panikstörung begünstigt werden.

1.2.3 Die Behandlung der Panikstörung

Therapien der ersten Wahl zur Behandlung der Panikstörung sind Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI's) oder die kognitive Verhaltenstherapie (VT). Dabei erwiesen sich psychologische Interventionen hilfreicher als pharmakologische. Neuere Studien ergeben allerdings für beide Therapieformen kleinere Response-Raten als bisher vermutet. Während alte Studien Erfolgsraten von 58% bei Behandlung mit Antidepressiva und 74% bei Behandlung mit Verhaltenstherapie beschreiben (Gould et al., 1995), zeigt eine Metaanalyse von 2006, dass nach einer Behandlung mit Antidepressiva nur 37% der Patienten eine signifikante Verbesserung der Angstsymptomatik aufweisen, nach Verhaltenstherapie sind es nur 55% der Patienten (Furukawa et al., 2006).

Therapien, die sich aus einer Kombination von kognitiven Elementen und Expositionstherapie zusammensetzen, erwiesen sich als eine wirksamste Psychotherapieform bei der Panikstörung mit Agoraphobie (Hofmann und Smits, 2008). Der kognitive Teil dient dazu, dass eine Veränderung erlernter Verhaltens- und Denkweisen erreicht wird. Die Konfrontation mit gefürchteten Situationen kann erreichen, dass agoraphobisches Vermeidungsverhalten überwunden wird (Marks, 1987).

Es ist bekannt, dass auch niedere Tiere Situationen meiden, in denen sie wiederholt einem aversiven Reiz ausgesetzt wurden. Dabei hat man festgestellt, dass höher entwickelte Tiere sich länger an solche Reize erinnern können. Somit ist es nicht verwunderlich, dass bei Menschen schon *eine* schlechte Erfahrung zu Vermeidungsverhalten führen kann (Gorman et al., 1989). Durch Expositionstherapie erleben die Patienten die vermeintlich gefährlichen Situationen als harmlos, so dass sie die „gelernte Furchtreaktion“ habituierten und die Situation als „nicht gefährlich“ neu bewertet werden kann.

Neuere Studien ergeben Hinweise, dass eine Verbindung von Psycho- und Pharmakotherapie einer Monotherapie zumindest kurz- bis mittelfristig überlegen sein könnte (Furukawa et al., 2006; Barlow et al., 2000).

1.3 Neuroendokrinologie von Stress

1.3.1 Hintergrund

Biologischen Stressmodellen zufolge wird Stress durch externe oder interne Stressoren ausgelöst und ist in der Lage, das Gleichgewicht des Organismus zu stören. Diese Bedrohung der Homöostase erfordert einen aus spezifischen und unspezifischen Reaktionen bestehenden Anpassungsmechanismus (Busse et al., 2006).

Cannon erkannte die Rolle des Adrenalins und des sympathischen Nervensystems bei einer „Notfallreaktion“. Diese tritt dann ein, wenn neuartige Störungen eine Aufrechterhaltung der Homöostase gefährden (Cannon, 1929).

Selye beschrieb in seinem „Allgemeinen Adaptionssyndrom“ eine Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System) als neuroendokrinen Anpassungsmechanismus auf unspezifischen Stress. Er unterschied Stressoren (Reize) von Stress (Reaktion). Seiner Theorie zufolge handelt es sich bei der Stressantwort um ein stereotyp hormonelles Muster, welches unabhängig von der Art des Stressors abläuft. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen fasste er 1953 in einer Vorlesungsreihe mit dem Titel „The Story of the Adaption Syndrome“ zusammen.

Die Stressantwort dient dazu, den Organismus auf erhöhte Anforderungen vorzubereiten. Durch die Sympathikusaktivierung wird unter anderem die Aufmerksamkeit erhöht, Herzfrequenz und Blutdruck steigen, die Muskulatur wird besser durchblutet, Atmung und Glukoneogenese werden gesichert. Gleichzeitig werden Verdauung, Schlaf und Entspannung gehemmt.

1.3.2 Die Stressantwort

Die Physiologie des Stresses baut auf zwei Säulen auf, der HPA-Achse und dem sympathischen Nervensystem. Beide Systeme sind durch wechselseitige Kommunikation zwischen den Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus (NPV) und des Locus coeruleus in der Formatio reticularis miteinander verbunden. Diese Verbindung erlaubt eine feinere Abstimmung der Stressreaktion.

Während akutem physischen oder psychischen Stress wird in den kleinzelligen Neuronen des NPV vermehrt Corticotropin-releasing Hormone (CRH) und Vasopressin (ADH) gebildet. Über eine Freisetzung des CRH in die Portalvenen der Eminentia mediana werden die kortikotropen Proopiomelanocortin-(POMC-)Zellen des Hypophysenvorderlappens stimuliert, vermehrt Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) zu synthetisieren und freizusetzen. ADH ist ein weiterer wichtiger Induktor von ACTH, indem es CRH in seiner Wirkung an den POMC-

Zellen unterstützt (Lamberts et al., 1984). ACTH erreicht über den Blutkreislauf die Nebennierenrinde und stimuliert dort die Bildung von Steroidhormonen, insbesondere von Glukokortikoiden. Die Kortisolausschüttung bedingt eine Inhibition der eigenen Aktivierungskaskade, sowohl auf der Ebene des Hypothalamus als auch auf der Ebene des Hypophysenvorderlappens (Charmandari et al., 2005).

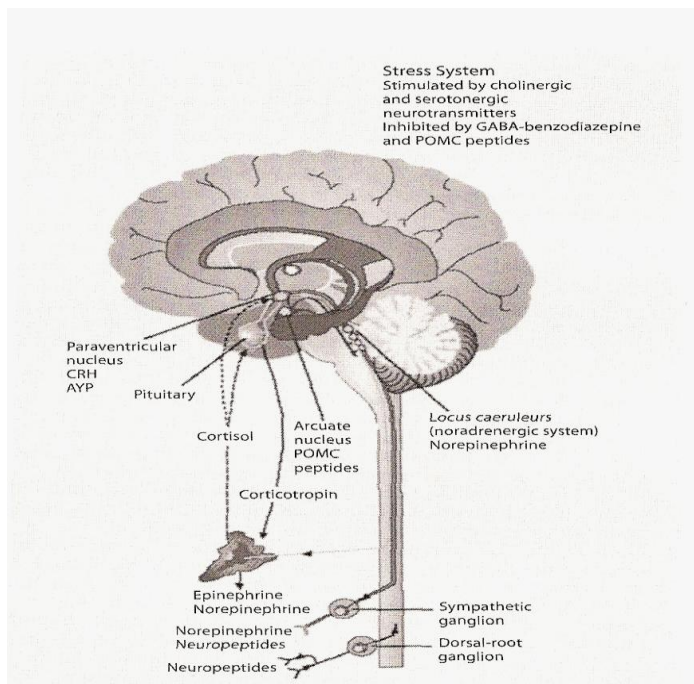


Abbildung 1.1: Das Stresshormonsystem nach Chrousos, 1995

Im Locus coeruleus werden noradrenerge Neurone angeregt, auf diese Weise können sie die Stressantwort modulieren.

Die Integrität der Hormonkaskade sowie deren feine Regulierung sind unbedingt notwendig, um eine adäquate Antwort des Organismus auf einen Stressor zu garantieren (Tsigos und Chrousos, 2002).

Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)

Das Peptidhormon CRH besteht aus 41 Aminosäuren und wird im kleinzelligen Anteil des NPV, aber auch im Hirnstamm und anderen ZNS-Regionen sowie mehreren peripheren Organen wie Lunge, Nebenniere und Gastrointestinaltrakt synthetisiert. Neben seiner hypophysetropen Wirkung auf die POMC-Zelle hat CRH eine besondere Schlüsselstellung in der Koordinierung von ZNS-Vorgängen, die mit einer Antwort des Organismus auf Stress verbunden sind. Über Projektionen zum Hirnstamm und dem Rückenmark kann CRH Zentren des Sympathischen Nervensystems erregen, Noradrenalin und Adrenalin steigen im Blut an, der Blutdruck und die Blutglukosespiegel steigen, Verdauungsvorgänge werden gehemmt.

Als Neurotransmitter vermag CRH unter anderem den Locus coeruleus und die zentrale Amygdala zu innervieren.

Die Wirkung von CRH auf das Verhalten wurde im Tierexperiment gut untersucht. Die intrazerebroventrikuläre CRH-Gabe führte dazu, dass die Ratten ängstlicher waren, sich mehr bewegten, weniger Appetit hatten, weniger schliefen und das Sexualverhalten reduziert wurde (Dunn und Berridge, 1990).

Seine Wirkungen entfaltet CRH über zwei spezifische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, CRH-R¹ und CRH-R². Bindet CRH an seinen Rezeptor, steigt die intrazelluläre Konzentration von cAMP an. CRH-Rezeptoren finden sich in vielen Bereichen des Gehirns, aber auch in peripheren Gefäßen und dem Herzen (Aguilera, 1998).

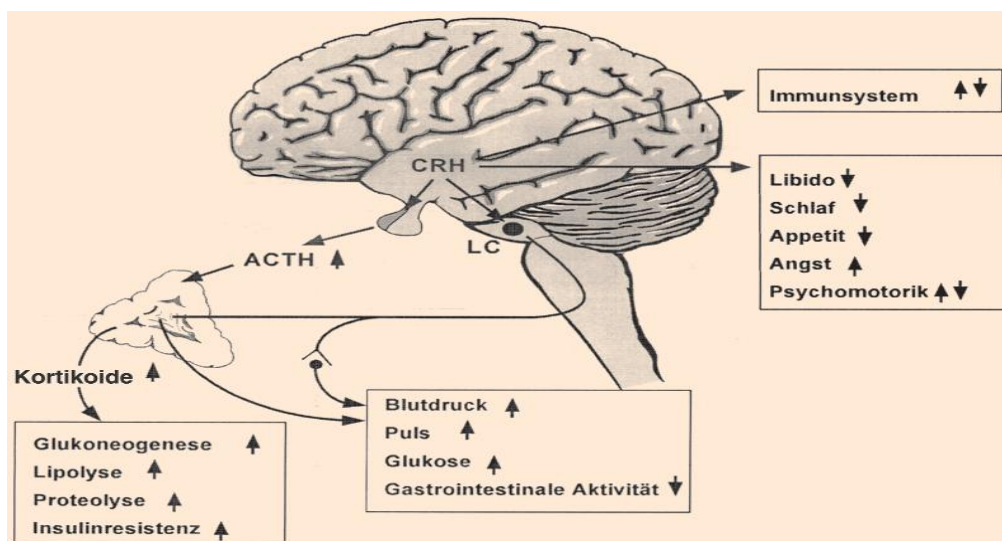


Abbildung 1.2: Bedeutung von CRH (nach Ströhle, 2003)

ACTH (Adrenokortikotropes Hormon)

ACTH wird in den POMC-Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert. Aus dem Vorläufermolekül, dem Proopiomelanocortin (POMC), werden neben ACTH noch zwei andere aktive Hormone, das β -Endorphin und das α -MSH gebildet. Seine Funktion besteht hauptsächlich in der Regulation der Synthese und Sekretion der Nebennierenrindensteroiden, aber insbesondere der Glukokortikoide aus der Zona fasciculata. Daneben besitzt ACTH auch noch extraadrenale Funktionen, die wichtigsten sind die Stimulation der Lipolyse in den Fettzellen sowie die Intensivierung der Hautpigmentierung durch Erhöhung der Melaninsynthese in den Melanozyten.

Glukokortikoide

Bei den Glukokortikoiden handelt es sich um Steroidhormone, welche in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet werden. Sie sind die Effektorhormone der HPA-Achse und spielen die zentrale Rolle in der Anpassung des Organismus auf Stress. Die Biosynthese erfolgt aus Cholesterin und wird durch ACTH induziert.

Die Steroide binden an im Zytosol der Zelle vorhandene spezifische Rezeptoren. Diese Rezeptoren liegen in nicht-aktivierter Form in Bindung an ein Hitzeschockprotein (HSP 90) vor. Die Bindung des Hormons führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, wodurch das HSP 90 aus dem Komplex entlassen wird. Der Hormon-Rezeptor-Komplex dissoziiert in den Zellkern, um dort an spezifische DNA-Regionen, die Glukokortikoid-responsiven Elemente (GREs), zu binden. Durch diese Verbindung kann die Transkription bestimmter Gene reguliert werden (Charmandri et al., 2005).

Kortisol, im Hinblick auf die Stressantwort der wichtigste Vertreter der Glukokortikoide, bindet sowohl an den Mineralkortikoidrezeptor (MR) als auch an den Glukokortikoidrezeptor (GR). Dabei bindet es bevorzugt an den MR und mit 10mal geringerer Affinität an den GR. Somit wird über MR hauptsächlich eine Aufrechterhaltung der normalen Homöostase erreicht, während der GR für die stressinduzierte Aktivität des HPA-Systems verantwortlich ist (de Kloet, 2003). Die Rezeptoren werden in der Niere (MR), in der Leber (GR), in vielen anderen Organsystemen und im ZNS (MR und GR) gefunden.

Die Blutkortisolspiegel unterliegen ausgeprägten endogen fixierten tageszeitlichen Rhythmen. Die Spiegel steigen nachts an, erreichen ein Maximum in den frühen Morgenstunden und fallen dann im tageszeitlichen Verlauf ab. Die Nebennierenrinden schütten das Kortisol episodenhaft aus, Ursache ist eine ebenfalls episodenhafte ACTH- und CRH-Ausschüttung. Die Sekretionsperioden treten nachts und in den frühen Morgenstunden vermehrt auf und bedingen so erhöhte Kortisolspiegel (Velduis et al., 1989).

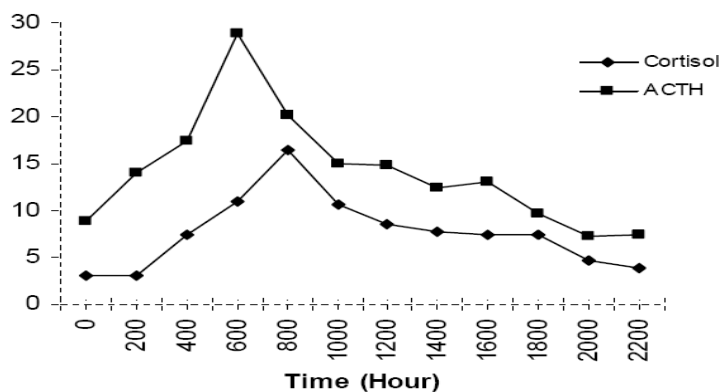


Abbildung 1.3: Zirkadianer Rhythmus von Kortisol und ACTH (nach Kronfol et al., 1997)

Kortisol hemmt die Synthese und die Sekretion sowohl von CRH als auch von ACTH. Über diesen negativen Feedback-Mechanismus wird eine Autoregulation der HPA-Achse erreicht und zu lang andauernde hohe Kortisolkonzentrationen im Blut verhindert.

Um den Organismus an Stress anpassen zu können, beeinflussen die Glukokortikoide den Stoffwechsel, das Immunsystem, den Kreislauf und den Elektrolythaushalt. Durch Induktion von Schlüsselenzymen der Glukoneogenese können Glukokortikoide den Blutzuckerspiegel anheben. Die als Substrate notwendigen Aminosäuren werden durch vermehrten Proteinabbau bereitgestellt. Durch Steigerung der Lipolyse kommt es zu einem Anstieg freier Fettsäuren im Blut. Diese werden vor allem in der Leber durch die β -Oxidation abgebaut, damit genügend Energie und NADH/H⁺ für die Glukoneogenese zur Verfügung steht. Weiterhin wirken Glukokortikoide immunsuppressiv und antiphlogistisch und schützen so den Organismus vor einer vollständig aktivierten Entzündungsreaktion. Über den MR kann der Blutdruck gesteigert werden, vermehrt Natrium rückresorbiert und somit das Blutvolumen erhöht werden. In Schock- und Stresssituationen kann auf diese Weise der Kreislauf stabil gehalten werden.

Während die Stressantwort kurzfristig durch Aufrechterhaltung der Homöostase den Organismus schützen kann, kann eine überschießende Stressreaktion (zum Beispiel bei chronischer Stressexposition) zu maladaptiven, pathologischen Veränderungen führen. Neben physischen Störungen werden auch psychische Veränderungen wie Dysphorie, Reizbarkeit und Kontrollverlust beschrieben (Chrousos und Gould, 1992).

Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass die Glukokortikoide neben den oben genannten genomischen Effekten auch auf nicht-genomischem und somit „schnellerem“ Wege wirken können: Dafür binden sie an membranständige, G-Protein gekoppelte Rezeptoren und beeinflussen neuronale Funktionen im ZNS. Diese Rezeptoren sind unter anderem im Nucleus Paraventricularis (NPV) des Hypothalamus und im Hippocampus lokalisiert (de Kloet et al., 2008).

Durch diese nicht-genomischen Effekte können schnell einsetzende physiologische sowie verhaltensmodulierende Veränderungen, die nach Glukokortikoid-Exposition beobachtet werden können, erklärt werden. Ein Beispiel dafür ist der *rapide* negative Feedback-Mechanismus, mit welchem die Steroidhormone durch Interaktion mit dem NPV die CRH induzierte ACTH-Sekretion unterdrücken können. Diese *rapide* Reaktion scheint unabhängig von der „normalen“ transkriptionsabhängigen Autoregulation der HPA-Achse zu verlaufen.

Sie bewirkt innerhalb von Minuten eine Suppression der Stresshormone und wird über membranständige Rezeptoren vermittelt (Tasker et al., 2006).

1.4 Das Stresshormonsystem bei Patienten mit einer Panikstörung

Wie oben beschrieben kann der Organismus durch eine Aktivierung der HPA-Achse auf erhöhte Anforderungen reagieren. Die Vermutung liegt nahe, dass Menschen, die unter häufigen Panikattacken und Erwartungsängsten leiden, Veränderungen des Stresshormonsystems aufweisen. Bisherige Untersuchungen der HPA-Achse bei Patienten mit Panikstörungen erbrachten inkonsistente Ergebnisse.

1.4.1 Kortisolbasalwert

Basale Kortisolplasmawerte wurden in den meisten Untersuchungen als *normal* bewertet (Erhardt et al., 2006), einige Studien ergeben jedoch Hinweise auf erhöhte Werte. Goldstein et al. fanden signifikant erhöhte Kortisolwerte bei Patienten mit einer Panikstörung, verglichen mit gesunden Probanden (1987). Auch Untersuchungen von Wedekind und Bandelow geben Hinweise auf erhöhte Kortisolkonzentrationen (Wedekind et al., 2000 et Bandelow et al., 2000b).

Abelson und Curtis konnten mittels einer 24-h-Untersuchung signifikant erhöhte nächtliche Kortisolspiegel sowie eine größere Amplitude der ultradianen Sekretionsimpulse im Plasma zeigen. Bemerkenswert ist, dass die Veränderungen des HPA-Systems (und somit des Stresshormonsystems) mit der Schwere der Krankheit und der Art der Vorbehandlung korrelierten: in einer 24-Stunden-Messung zeigten nur Patienten, die aufgrund einer Klinikeinweisung gekommen waren, deutlich erhöhte Kortisolwerte, nicht aber Patienten, die durch eine Zeitungsannonce auf die Studie aufmerksam wurden (Abelson und Curtis, 1996).

1.4.2 HPA-Achsen-Stimulationstests

Durch HPA-Stimulationstests können Funktionsstörungen der Stressachse nachgewiesen werden.

Nach Gabe von CRH konnte bei Patienten mit einer Panikstörung eine deutlich verminderte Ausschüttung von ACTH und Kortisol im Vergleich zu Kontrollprobanden gezeigt werden (Roy-Byrne et al., 1986). Die Autoren führten diese Ergebnisse auf einen chronischen Hyperkortisolismus und eine gestörte ACTH-Sekretion zurück. Holsboer et al. fanden ebenfalls eine abgeschwächte ACTH-Antwort auf CRH-Stimulation, jedoch normale Kortisolfreisetzen (1992).

Der Dexamethasonsuppressionstest (DST) fällt bei Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen oft pathologisch aus. Dexamethason ist ein stark wirksames synthetisches Glukokortikoid, das die ACTH-Ausschüttung unterdrückt. Bei intakter endokriner Achse fällt der Plasmakortisolspiegel nach Dexamethasongabe. Im Vergleich mit Kontrollprobanden zeigen Patienten mit einer Panikstörung meist keine signifikante Kortisol-Nonsuppression (Curtis et al., 1982; Goldstein et al., 1987). Somit ergeben sich zunächst keine Hinweise auf eine autonome Überfunktion der Zona fasciculata der Nebennierenrinde.

Beim kombinierten Dex-CRH Test konnten (ähnlich wie bei Patienten mit einer Depression) signifikant erhöhte Kortisolkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden. Bei diesem Verfahren werden die ACTH- und Kortisolantwort auf CRH gemessen, nachdem eine Vorbehandlung mit Dexamethason (am Abend vor der CRH-Gabe) stattgefunden hat. Dem Dex-CRH Test wird nachgesagt, dass er subtile Dysregulationen der HPA-Achse detektiert und relativ stabil gegenüber krankheitsunabhängigen Störfaktoren sei. Der Anstieg des Kortisols könnte also durch eine milde Hyperaktivität des HPA-Systems erklärt werden (Erhardt et al., 2006).

Insgesamt sind die Ergebnisse uneinheitlich. Es liegen lediglich Hinweise auf eine gestörte HPA-Achsen-Regulation vor, stichhaltige Beweise fehlen.

1.5 Das Stresshormonsystem während Panikattacken

Ob Panikattacken eine Aktivierung der Stresshormonachse bedingen, kann bisher nicht sicher beurteilt werden (Graeff et al., 2005). Da Panikattacken in der Regel spontan und unvorhergesehen kommen, gestaltet sich eine Hormonbestimmung schwierig. Somit ist es nicht verwunderlich, dass die meisten Studien eine Aktivierung des Stresshormonsystems nach experimentellen (chemisch-induzierten) Panikattacken untersuchten.

1.5.1 Aktivierung des Stresshormonsystems bei spontan oder situativ induzierten Panikattacken

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen darüber, ob spontan oder situativ ausgelöste Panikattacken mit Veränderungen des Stresshormonsystems einhergehen. Während „spontane“ Panikattacken in der Klinik oder situativ getriggerte Panikattacken nicht von erhöhten Kortisolkonzentrationen begleitet waren (Woods et al., 1987; Cameron et al., 1987), konnte eine dritte Studie erhöhte Kortisolspiegel in spontanen, nicht provozierten

Paniksituationen zeigen (Bandelow et al., 2000a). Diese drei wesentlichen Studien sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden:

Woods et al. untersuchten 18 agoraphobische medikamentenfreie Patienten sowie 13 gesunde Kontrollprobanden (**1987**). Bei 15 dieser Patienten konnten Panikattacken induziert werden, indem die Patienten im Rahmen der Expositionstherapie mit öffentlichen Plätzen etc. konfrontiert wurden. Blutproben wurden vor, während und zu diversen Zeiten nach der Exposition gesammelt. Für die Blutabnahme während der Exposition wurde die agoraphobische Situation verlassen. Es zeigte sich kein signifikanter Anstieg des Kortisols während der Panikattacke (verglichen mit der Kontrollgruppe), ebenso ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Panikattacke und der Aktivierung des Stresshormonsystems.

Bei einer weiteren Studie wurden mögliche Stresshormonveränderungen während spontanen Panikattacken bestimmt (**Cameron et al., 1987**). Dabei wurde 8 Patienten mit einer Panikstörung sowie 4 gesunden Kontrollprobanden für 24 Stunden Bettruhe in einem Raum der psychiatrischen Klinik verordnet. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren alle Patienten seit mindestens einer Woche medikamentenfrei. Die Blutabnahmen erfolgten kontinuierlich alle 4 Stunden, außerdem wurden während der insgesamt 9 verzeichneten Panikattacken an der Spitze der Attacke, am Ende und 2mal danach Blutanalysen durchgeführt. Auch hier konnte kein signifikanter Kortisolanstieg während der Panikattacken gemessen werden. Ein Zusammenhang zwischen subjektiver Stärke der Panikattacke und der Hormonausschüttung bestand nicht.

Die einzige Studie, bei der Stresshormone in unprovozierten, nicht standardisierten Situationen gemessen wurde, zeigte eine signifikante Erhöhung des Kortisollevels während der Panikattacken, verglichen mit Messungen 24 Stunden später (**Bandelow et al., 2000a**). Auch hier ergaben sich keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen der parallel bestimmten Höhe des Angsterlebens und der Aktivierung des Stresshormonsystems. Untersucht wurde Kortisol im Speichel von 25 Patienten mit einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie. Die Probanden wurden aufgefordert, zu zehn festgelegten Zeitpunkten nach Beginn der Attacke eigenständig Speichelproben zu sammeln sowie 24 Stunden später. Eine mögliche Medikation wurde zwei Wochen vor Beginn der Studie abgesetzt.

1.5.2 Aktivierung des Stresshormonsystems bei respiratorisch oder pharmakologisch induzierten Panikattacken:

Um die Aktivität des HPA-Systems während Panikattacken zu untersuchen, wurden Panikattacken bei Patienten durch chemische Substanzen oder CO₂-Gabe provoziert. Die Ergebnisse waren inkonsistent.

Natrium-Laktat-Infusion

Pitts und McClure entdeckten bereits 1967, dass eine Infusion von Natrium-Laktat selektiv bei Patienten mit einer Panikstörung Gefühle der Angst erzeugten, die mit denen einer „Real-Life“ Panikattacke vergleichbar seien. Die Analyse von 10 Studien, die sich zwar hinsichtlich der Methodik leicht unterschieden, zeigt, dass mit Hilfe von Natrium-Laktat-Infusionen induzierte Panikattacken mit keinem relevanten Anstieg von Stresshormonen einhergehen (Greaff et al., 2005).

Cholecystokinin (CCK)-Agonisten

Obwohl das Tetrapeptid CCK-4 auch bei gesunden Kontrollpersonen Panikattacken erzeugen kann, scheint es doch relativ selektiv für Patienten mit einer Panikstörung zu sein. So beschrieben Bradwejn et al. (1991), dass auf eine 25µg CCK-4 Infusion Patienten mit einer Panikstörung in 91% mit einer Panikattacke reagieren, während bei in der Vergleichsgruppe nur 17% der Probanden Panikgefühle bekamen. Ströhle et al. (2000) zeigten eine Assoziation von CCK-4 induzierten Panikattacken und einer vermehrten ACTH-Freisetzung.

Pentagastrin, ein CCK-B-Agonist, wird zwar als weniger potent als CCK-4 beschrieben, scheint aber dennoch in der Lage zu sein, Panikattacken zu triggern (Abelson und Nesse, 1990).

Die Metaanalyse von 12 Studien, welche den Einfluss von CCK-B-Agonisten auf die Stresshormonachse untersuchte, ergab, dass nach CCK-B Infusion die Stresshormone zwar ansteigen, jedoch unabhängig davon, ob durch die Infusion eine Panikattacke induziert wurde oder nicht. So liegt die Vermutung nahe, dass durch CCK-B-Agonisten die HPA-Achse unabhängig von den Panik provozierenden Mechanismen aktiviert wird (Greaff et al., 2005).

Flumazenil

Der Benzodiazepinrezeptor-Antagonist wurde in früheren Arbeiten als ein Induktor für Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung präsentiert (Nutt et al., 1990; Woods et al., 1991). Neuere Arbeiten konnten dies aber nicht bestätigen und schwächen die Hypothese, dass Flumazenil Panikattacken bei Patienten mit einer Panikstörung triggert (Ströhle et al.,

1998; Ströhle et al., 1999). Eine Beteiligung des Stresshormonsystems konnte weder bei Woods et al. (1991) noch bei den Arbeiten von Ströhle et al. (1998 und 1999) gezeigt werden.

Nicht-selektiv Panik induzierende Wirkstoffe

Der α 2-Antagonist Yohimbin, die serotonergen Wirkstoffe mCPP und Fenfluramin sowie Koffein sind in der Lage, Angst sowohl bei Patienten mit einer Panikstörung, also auch bei gesunden Kontrollprobanden zu induzieren. Sie sind somit nicht selektiv Panik erzeugende Wirkstoffe. Eine Stimulation der Stresshormonsystems konnte bei all den genannten Substanzen nachgewiesen werden (Greaff et al., 2005).

CO₂-Inhalation

CO₂ hat sich als ein selektiv bei Panikpatienten wirkender Induktor für Panikattacken herausgestellt (Gorman et al., 1984). Doch auch bei so erzeugten Panikattacken konnte keine Signifikanz in Bezug auf eine Aktivierung der Stresshormonachse beobachtet werden (Woods et al., 1988).

Beurteilung dieser Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen widersprüchliche Befunde hinsichtlich einer Aktivierung der HPA-Achse. Es bleibt darüber hinaus unklar, inwiefern artifiziell induzierte Panikattacken wirklich mit spontanen bzw. situativ getriggerten Panikattacken vergleichbar sind.

2 Fragestellung und Hypothesen

2.1 Fragestellung

Ob sich die Ergebnisse der experimentell induzierten Panikattacken auf „natürliche“ Panikattacken übertragen lassen, blieb unklar. Bisher untersuchten nur wenige Studien das Stresshormonsystem bei spontanen oder situativ induzierten Panikattacken (Woods et al., 1987; Cameron et al., 1987; Bandelow et al., 2000a). Da die Ergebnisse der Untersuchungen unterschiedlich ausfielen, konnte bis jetzt nicht hinreichend geklärt werden, ob nicht-chemisch-getriggerte Panikattacken von einer Aktivierung der Stresshormonachse begleitet sind.

Nur Woods et al. (1987) bestimmten Kortisol während Panikattacken, die durch das Aufsuchen von agoraphobischen Orten erzeugt wurden. Zur Blutentnahme während der Panikattacke wurde die agoraphobische Situation verlassen. Die Autoren beschreiben, dass das Verlassen des Expositionsortes zu einem deutlichen Rückgang der Angstsymptomatik geführt habe. Diese Arbeit soll klären, ob sich die negativen Ergebnisse von Woods et al. (1987) replizieren lassen, oder aber ob eine Blutentnahme während der Exposition (bei Aufrechterhaltung der Angstsymptomatik) womöglich den positiven Kortisolbefund von Bandelow et al. (2000a) unterstützen kann.

Zudem untersuchten die Studien nur, ob die situativ ausgelösten Panikattacken von einem Kortisolanstieg begleitet sind. In dieser Arbeit soll auch erstmals ACTH untersucht werden.

Bisher konnte keine Studie einen korrelativen Zusammenhang zwischen der Schwere einer nicht-chemisch induzierten Panikattacke und der Höhe der Stresshormonausschüttung zeigen. Da die Studienlage aber sehr klein ist (Woods et al., 1987; Cameron et al., 1987; Bandelow et al., 2000a), ist eine weitere Untersuchung sinnvoll.

Im Rahmen einer 4-wöchigen kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (siehe Kapitel. 3.2) mussten die Patienten 3 Expositionen im Abstand von je einer Woche durchführen. Da die therapeutische Erfahrung und die Literatur zeigten, dass die subjektive Furcht über die drei Expositionen abnimmt, wird erwartet, dass auch die Hormonausschüttung geringer wird.

Gleichzeitig sollte erhoben werden, inwiefern die 4-wöchige psychotherapeutische Intervention zu einer Verbesserung der Angstsymptomatik führte und wie lange diese Effekte

anhielten. Eine Evaluierung der an der Charité etablierten kognitiven Verhaltenstherapie erfolgte zwar bereits im Rahmen einer psychologischen Diplomarbeit (Hoffmann, 2005), das Manual wurde jedoch inzwischen angepasst. Außerdem wurden bei dieser Arbeit zum Teil andere Skalen zur Therapieeffizienzüberwachung verwandt und keine Langzeitergebnisse bestimmt.

Diesen Überlegungen entsprechend ergeben sich folgende Hypothesen:

2.2 Hypothesen

H 1 Bei einer situativ induzierten Panikattacke kommt es zu einer Aktivierung des Stresshormonsystems

H 1.1 Bei einer situativ induzierten Panikattacke kommt es zu einer Aktivierung des Stresshormonsystems mit Anstieg von Kortisol im Blutplasma

H 1.2 Bei einer situativ induzierten Panikattacke kommt es zu einer Aktivierung des Stresshormonsystems mit Anstieg von ACTH im Blutplasma

H 2 Der Anstieg der Stresshormone korreliert mit dem subjektiven Anstieg der Angstsymptomatik während der Exposition

H 2.1 Der Anstieg des Stresshormons Kortisol im Blutplasma korreliert mit dem subjektiven Anstieg der Angstsymptomatik während der Exposition

H 2.2 Der Anstieg des Stresshormons ACTH im Blutplasma korreliert mit dem subjektiven Anstieg der Angstsymptomatik während der Exposition

H 3 Die Stresshormonausschüttung wird bei wiederholter Expositionstherapie kleiner (Exposition 1 > Exposition 2 > Exposition 3)

H 3.1 Die Ausschüttung von Kortisol im Blutplasma wird bei wiederholter Expositionstherapie kleiner (Exposition 1 > Exposition 2 > Exposition 3)

H 3.2 Die Ausschüttung von ACTH im Blutplasma wird bei wiederholter Expositionstherapie kleiner (Exposition 1 > Exposition 2 > Exposition 3)

H 4 Nach 4-wöchiger kognitiv-verhaltenstherapeutischer Gruppentherapie kombiniert mit drei individuellen Expositionen kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Angstsymptomatik

3 Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Stichprobe

Um das Stresshormonsystem während situativ induzierter Panikattacken zu untersuchen, wurden 12 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18-75 Jahren untersucht. Allerdings konnte nur von 10 Patienten Daten zur Untersuchung der Stresshormone gewonnen werden, da eine Patientin die Blutentnahmen verweigerte, bei einer weiteren waren aufgrund schlechter Venenverhältnisse keine Blutentnahmen möglich. Ein anderer Patient konnte für die Follow-Up Termine zur Auswertung des Therapieerfolges nicht rekrutiert werden, so dass zur Auswertung des Therapieerfolges eine Fallzahl von $N=11$ vorlag.

3.1.2 Einschlusskriterien

Neben der Diagnose einer Panikstörung mit Agoraphobie gemäß DSM-IV mussten die Patienten eine ausreichende Fähigkeit zur Kommunikation mit den Versuchsleitern aufweisen und zum wiederholten Ausfüllen von Fragebögen und Skalen bereit sein. Eine schriftliche Einverständniserklärung war obligat.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Das Vorliegen anderer schwerer psychiatrischer oder somatischer Erkrankungen schloss eine Studienteilnahme aus. Anamnestisch wurde geprüft, dass keine Psychopharmakaeinnahme in den zwei Wochen vor Beginn der Behandlung vorlag. Eine stabile Psychopharmakotherapie über einen Zeitraum von acht Wochen vor Therapiebeginn wurde jedoch toleriert. Ebenso sollte in den zwei Wochen vor dem Start der Therapie keine andere psychotherapeutische Intervention erfolgt sein. Die Studienteilnehmer(innen) sollten keine aktuellen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus haben, Patientinnen durften nicht schwanger sein oder stillen.

3.2 Therapie

Behandlung an der Charité

Zur Behandlung der Panikstörung mit Agoraphobie wurde eine an der Charité etablierte, 4-wöchige Therapie verwandt, welche sich aus 8 Gruppensitzungen und drei individuellen Expositionen zusammensetzte.

3.2.1 Gruppentherapie an der Charité

Bei der in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte etablierten 4-wöchigen Gruppentherapie handelt es sich um eine kognitive Verhaltenstherapie in Anlehnung an ein Manual von Margraf und Schneider (1990). Sie setzt sich aus 8 Gruppensitzungen á 90 Minuten und 3 parallel stattfindenden individuellen Expositionen zusammen. Weitere Katamneseerhebungen folgen 1 und 5 Monate nach Ende der Therapie. Eine Evaluierung der Therapie erfolgte 2005 im Rahmen einer psychologischen Diplomarbeit (Hoffmann, 2005), wo sie sich als wirksam erwies.

Im Folgenden wird eine kurze Beschreibung der Gruppensitzungen aufgeführt, wesentliche Inhalte sind graphisch dargestellt:

Gruppensitzungen

Sitzung 1: Begrüßung und Vorstellung, Organisatorisches, Gruppenregeln, Formulierung von Therapiezielen, Definition der Panikstörung und der Agoraphobie, Informationsvermittlung über „Angst“ und den „Teufelskreis der Angst“ (vgl. Abb. 3.1), Analyse individueller Teufelskreise der Patienten mit ihren körperlichen sowie gedanklichen Anteilen und welches Verhalten zu dessen Aufrechterhaltung führt, Einführung des Angsttagebuchs.

Sitzung 2: Auswertung des Angsttagebuchs, Wiederholung des Teufelskreises mit Erstellen individueller Angstverläufe, Gedankenexperiment (was könnte passieren, wenn die „gefährliche“ Situation nicht wie üblich verlassen wird), Herausarbeiten von Vermeidungsverhalten, Einführung in die Prinzipien der Expositionstherapie, Erarbeitung von Angsthierarchien, Auswahl von geeigneten Situationen für die Expositionstherapie.

Sitzung 3: Erläuterung der körperlichen Komponente der Angst anhand des autonomen Nervensystems, Einführung in Verhaltensexperimente: Hyperventilation,

körperliche Belastung, schnelle Bewegungen des Kopfes, visuelle Effekte mittels Graphiken.

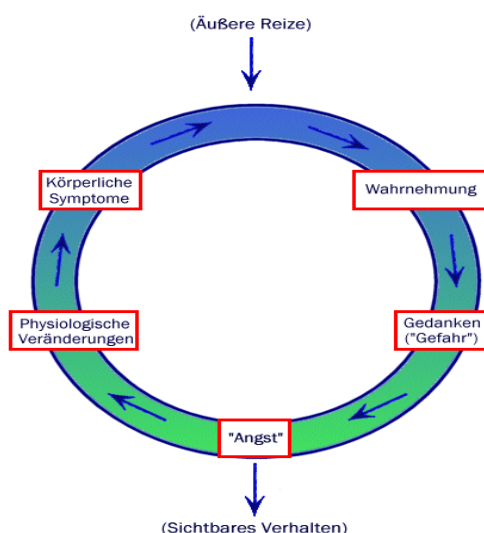
Sitzung 4: Informationsvermittlung „Stress bei Angststörungen“ und Verbindung zum „Teufelskreis der Angst“ (vgl. Abb.3.1), typische Angstverläufe (vgl. Abb. 3.3) praktische Einführung in die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) und in die Bauchatmung.

Sitzung 5: Identifikation von Stressfaktoren, Erarbeitung von kurzfristigen und langfristigen Stressbewältigungsstrategien.

Sitzung 6: Informationsvermittlung kognitiver Techniken: „Logische Fehler und fehlerhafte Gedanken“, Identifikation individueller logischer Fehler der Patienten, „Entkatastrophisierung“ mit Vorstellungsübung, Exploration alternativer Gedanken.

Sitzung 7: Informationsvermittlung zu weiteren Behandlungsmöglichkeiten bei Angststörungen: Psychopharmakologie (Vermittlung durch einen Arzt) und Verhaltenstherapie, PMR.

Sitzung 8: Rückblick auf die Inhalte der Gruppentherapie, Exploration aktueller Symptomatik, Umgang mit Rückfällen, Formulierung von Zukunftszielen, PMR.



Anhand der Abbildung sollen die Patienten erkennen, dass man sowohl durch körperliche Symptome als auch durch Gedanken in den Teufelskreis einsteigen kann. Entscheidend ist die Bewertung dieser Reize als gefährlich, wodurch die körperlichen Symptome sich verstärken und ein Aufschauklungsprozess in Gang kommt. In der Regel endet dieser Prozess mit einem Verlassen der Situation oder hilfesuchendem Verhalten.

Abbildung 3.1: *Der Teufelskreis der Angst*
(nach Margraf und Schneider, 1990)

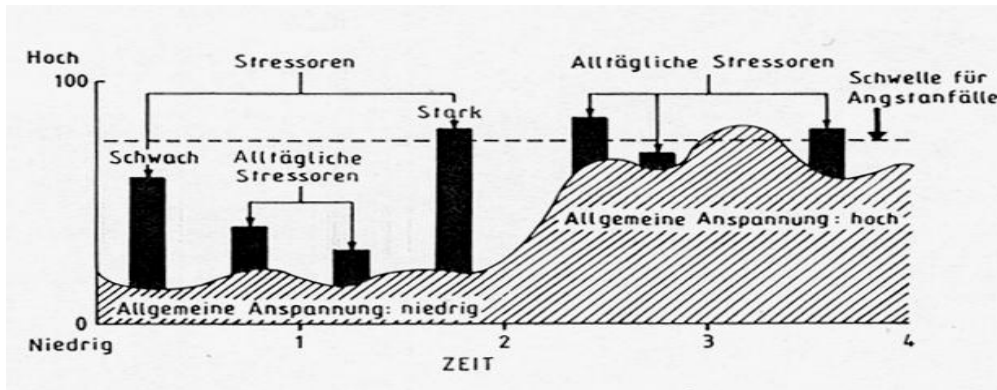


Abbildung 3.2: Das Stressmodell (nach Falloon et al., 1984)

Durch das Stressmodell soll die Verbindung von Stress und Angst hergestellt werden. Annahme ist, dass eine Schwelle existiert, jenseits derer Stress Angstanfälle auslöst. Das Modell zeigt, dass in Zeiten von länger andauernder allgemeiner Anspannung bereits ein alltäglicher Stressor genügt, um eine Panikattacke auszulösen, während in Zeiten von normaler, niedriger Anspannung geringe Stressoren nicht ausreichen, um die Stressschwelle zu überschreiten.

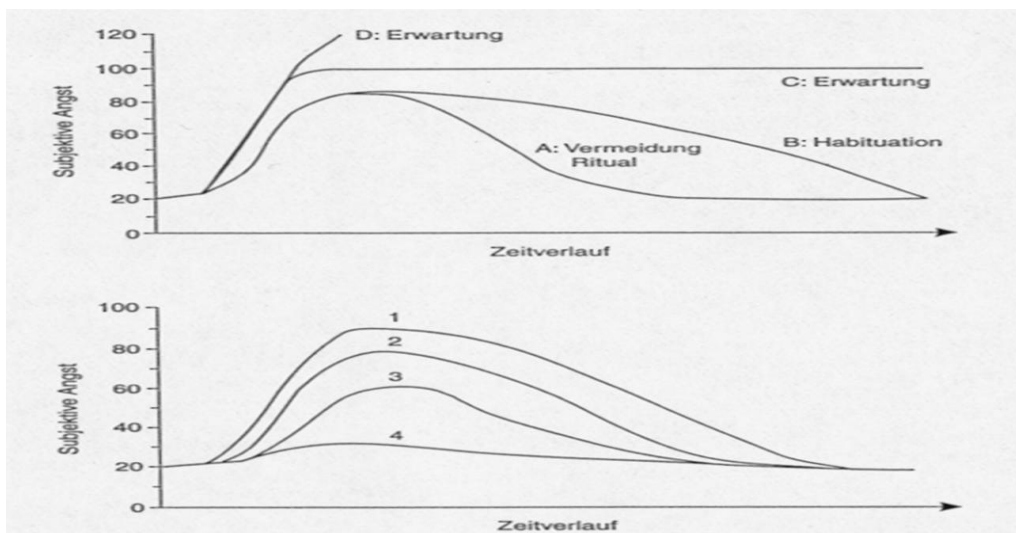


Abbildung 3.3: Typische Angstverläufe (Margraf und Schneider, 1990)

Den Patienten soll gezeigt werden, wie typische Angstverläufe aussehen und was die Expositionstherapie erreichen kann.

Oben: Kurven ohne therapeutische Intervention: A) Durch Vermeidungsverhalten sinkt die Angst schnell ab (z.B durch Verlassen der Situation). B) Ohne Vermeidung sinkt die Angst langsam und kontinuierlich durch Habituation. C) Erwartung der Patienten, dass bei Exposition die Angst unbegrenzt lange anhalten wird. D) Erwartung der Patienten, dass sich die Angst ins Unermessliche steigen wird.

Unten: Bei der Expositionstherapie machen die Patienten die Erfahrung, dass die Angst von allein abnimmt („habituiert“), wobei die Kurve bei wiederholter Exposition (1.-4.) immer weiter abflacht.

Bei den Katamneserhebungen wird geprüft, welche Ziele erreicht wurden, ob sich der Umgang mit Stress geändert hat und was noch zu tun bleibt. Weiterhin wird der Umgang mit

Rückschlägen besprochen, weitere Fragen geklärt und ggf. Empfehlungen für weiterführende Therapien gegeben.

3.2.2 Exposition

Verwendet wurden in-vivo Expositionen nach dem „Flooding-Prinzip“. Die Patienten erstellten vor Beginn der Expositionstherapie eine persönliche Angsthierarchie, bestehend aus realen Lebenssituationen, die vermieden wurden. Die Therapie richtete sich nach dieser Hierarchie, die Orte, an denen eine maximale Angst bekannt war, wurden zuerst aufgesucht. Da die Expositionsorte individuell ausgesucht wurden, waren sie vielfältig. Häufig besuchte Orte waren U-Bahnen, andere öffentliche Verkehrsmittel, der Berliner Fernsehturm und die Siegessäule. Um aber speziell auf jeden Patienten eingehen zu können, wurden auch aufwendige und ungewöhnliche Expositionen gemacht, unter anderem eine ICE-Reise nach Leipzig, eine Führung durch alte Bunker (Berliner Unterwelten), ein Waldbesuch in Potsdam, ein Besuch in einem 3D-Kino sowie ein Arbeitsamtbesuch.

Tabelle 3.1: Auflistung der Expositionsorte

<i>Expositionsort</i>	<i>Anzahl der Besuche</i>	
U-Bahn	6	
Fernsehturm	5	
S-Bahn	5	
Hauptbahnhof	3	
Panikbox	3	<i>Panikbox:</i> Dabei handelt es sich um einen „Schrank“ in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte. Die Patienten werden dort „eingesperrt“ und lernen so, dass auch in engen Räumen die Luft sich nicht so schnell verbraucht und dass diese Enge nicht bedrohlich ist.
Fahrstuhl	2	
Siegessäule	2	
Einkaufszentrum/ Supermarkt	2	
Wald / Entfernung vom Auto	1	<i>Wald / Entfernung vom Auto:</i> Ein Patient konnte sich nicht mehr als 150m von seinem PKW entfernen. Durch die Exposition im Wald, eine S-Bahnfahrt nach Potsdam und ein Besuch beim HBF sollte dieses Vermeidungsverhalten überwunden werden.
3-D Kino	1	
ICE-Fahrt nach Leipzig	1	<i>Autofahrt Richtung Hannover/ICE-Fahrt nach Leipzig:</i> Ein anderer Patient vermied es, Berlin zu verlassen. Er war beruflich dadurch sehr eingeschränkt, daher wurden diese aufwendigen Expositionen verwandt.
Autofahrt Richtung Hannover	1	
Bus	1	

Arbeitsamt	1
------------	---

Anmerkung: Eine Patientin verweigerte die 2. und die 3. Exposition, so ergaben sich insgesamt nur 34 Expositionen bei 12 Patienten (jeder Patient hatte 3 Expositionen im Abstand von je einer Woche).

Wir wählten dieses massierte Vorgehen („Flooding“), da es sich gemäß der Literatur gegenüber einem graduierten Vorgehen, bei welchem man sich von leicht angstausslösenden Situationen zu den stark angstausslösenden Situationen steigert, als wirksamer erwies (Rief und Fichter, 1995).

Während der Exposition achtete der Therapeut darauf, dass der Patient keine Vermeidungsstrategien (z.B. Handy in der Tasche, Ablenken durch andere Gedanken, Wasser trinken etc.) anwendete. Die Patienten wurden angehalten, ihre Wahrnehmung auf die Umgebung und auf den eigenen Körper zu fokussieren. Dafür konnte es hilfreich sein, dass sie die Situation genau beschrieben und aufkommende Körperempfindungen benannten. Den Patienten sollte das Gefühl vermittelt werden, dass ihr Begleiter fest daran glaubt, dass die Ängste bewältigt werden können und verschwinden, wenn sie lange genug in der angstausslösenden Situation verharren. Der Therapeut sollte ausstrahlen, dass er die Ängste des Patienten – auch in der Öffentlichkeit – aushalten und begleiten kann. In Momenten intensiver Furcht wurden die Patienten verbal (z.B. „Es ist gut so“, „Bleiben Sie in der Angst“) und nonverbal (z.B. Halten der Hand) unterstützt, um sie in der Situation zu halten.

Blieb die Angst bei einer Exposition gering (< 4 auf der VAS), wurde auf verschiedene Weise versucht, die Angst zu maximieren:

1. Als erste Maßnahme beschrieb der Therapeut die Situation für den Patienten, um sicher zu gehen, dass dieser alles wahrnimmt („Sie sitzen in einer U-Bahn, die Türen sind geschlossen, viele Menschen stehen im Gang, es ist eng, sie können jetzt nicht raus“).
2. Wenn das nicht half, wurden kleine Gedankenexperimente unternommen (z.B. „Stellen Sie sich vor, wie das wäre, wenn die U-Bahn gleich stehen bliebe, es würde warm werden und die Luft würde sich verbraucht anfühlen“).
3. Um auszuschließen, dass der Therapeut ein Sicherheitssignal für den Patienten darstellte, wurde der Patient, wenn nötig, auch kurze Zeit alleine gelassen. Dabei wurde zunächst besprochen, wie es wäre, wenn er alleine gelassen würde. Stimmten die Patienten zu, dass die Begleitung durch medizinisch geschultes Personal möglicherweise eine Sicherheit darstellt, verließ der Therapeut die Situation für ca.

10 Minuten, ohne jedoch vorher die Dauer der Abwesenheit anzukündigen. Wenn dadurch Angst induziert wurde und diese bei Rückkehr des Therapeuten noch nicht wieder abgefallen war, wurde der Patient erneut alleine gelassen. Wenn möglich blieb der Patient jedoch die ganze Zeit in Sichtweite des Therapeuten, ohne dass dieser es bemerkte.

4. Versagten alle diese Methoden, wurden die Patienten angehalten zu hyperventilieren. Durch Hyperventilation entstehen Symptome wie Kribbeln, Schwindel etc., die viele Patienten aus Paniksituationen kennen und somit oft als bedrohlich empfinden.

Schließlich verblieben Patient und Therapeut so lange in der angstauslösenden Situation, bis die Angst von selbst, ohne Vermeidungs- und Ablenkungsstrategien, nachließ und schließlich ganz verschwand. So erlebten die Patienten die gefürchteten Situationen schließlich als harmlos und konnten sie als „ungefährlich“ neu bewerten.

3.3 Bestimmung der Stresshormone und subjektiver Angstverläufe während der Expositionen

3.3.1 Blutentnahmen

Um eine mögliche Aktivierung des Stresshormonsystems während situativ induzierter Panikattacken erkennen zu können, wurde den Patienten vor, während und nach der Expositionstherapie Blut entnommen. Da die Patienten auf die Konfrontation mit den von ihnen gemiedenen Orten überlicherweise sehr ängstlich (oft mit einer Panikattacke) reagieren, wurde die Expositionstherapie genutzt, um Panikattacken situativ zu triggern.

Die Patienten wurden an jedem Expositionstag um 12.45 Uhr in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, empfangen. Dort erfolgte das Legen einer Venenverweilkanüle in die Ellenbeuge oder den Unterarm, aus der die späteren Blutentnahmen erfolgten.

Zur Bestimmung der Stresshormone Kortisol und ACTH wurde zu 7 verschiedenen Zeitpunkten Blut aus der Venenverweilkanüle genommen, eine genaue Auflistung erfolgt in Tabelle 3.2..

Pro Entnahmezeitpunkt wurden 9 ml Blut entnommen und in einem EDTA-Röhrchen aufgefangen. Den EDTA-Röhrchen wurde vor Beginn der Expositionen je 0,03ml Trasyolol beigefügt. Es wurde darauf geachtet, dass die Blutentnahmen die Patienten möglichst gering

von der Expositionstherapie ablenkten, indem sie angeleitet wurden, sich weiter auf die exponierte Situation zu konzentrieren. Dafür wurden die oben genannten Techniken verwandt wie genaues Beschreiben des Ortes und aufkommender körperlicher Empfindungen.

Die beschrifteten Blutproben wurden bis zum Eintreffen in der Charité in einem Eisbehälter transportiert, anschließend wurden sie für 10 Minuten bei 4000 U/s und 4°C zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde abpipettiert und bis zur Analyse bei -86 °C tiefgefroren. Die Analyse von Kortisol und ACTH erfolgte mithilfe eines Radio-Immuno-Assay (RIA).

3.3.2 Subjektive Angstverläufe während der Expositionstherapie

Parallel zu den Blutentnahmen sowie zu drei weiteren Zeitpunkten (Start Exposition, maximale Angst während der Exposition und Ende Exposition) wurde anhand einer visuellen Analogskala (VAS) das subjektive Ausmaß der Angst erfasst und protokolliert. Auf der Skala bedeutete „1“ keine Angst, während sich „10“ auf die maximal vorstellbare Angst bezog.

Anhand der Protokolle konnte später ausgewertet werden, ob eine Korrelation zwischen der subjektiven Stärke der Angst und der im Blut erfassten Hormone existiert.

Tabelle 3.2 und Abbildung 3.4 verdeutlichen den Ablauf der Expositionstherapie und zu welchen Zeitpunkten Angst (anhand der VAS) und Blutentnahmen (BE) protokolliert bzw. bestimmt wurden.

Tabelle 3.2: Erfassung von Angst und Hormonen während der Expositionstherapie

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

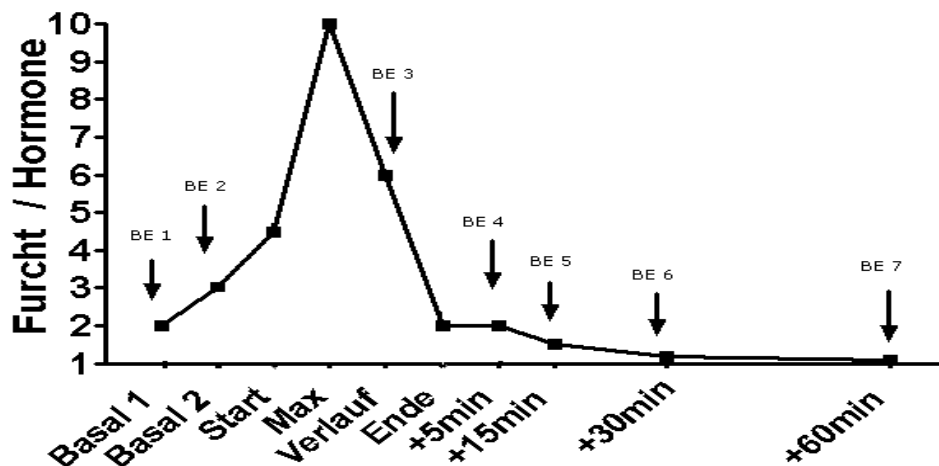


Abbildung 3.4: Erfassung von Angst und Hormonen während der Expositionstherapie (schematischer Kurvenverlauf)

3.4 Erfassen der klinischen Symptomatik

Um beurteilen zu können, ob die Patienten auf die 4-wöchige Therapie mit einer Besserung ihrer Angstsymptomatik reagierten, wurden standardisierte Fragebögen verwendet. Die Studienteilnehmer(innen) wurden angehalten, die Fragebögen

1. Vor Beginn der Therapie (Basal)
2. Nach Ende der Therapie (Post)
3. 1 Monat nach Ende der Therapie (+ 1 Monat)
4. 5 Monate nach Ende der Therapie (+ 5 Monate)

auszufüllen. Dabei waren die äußeren Rahmenbedingungen beim Ausfüllen der Bögen stets identisch.

Verwendet wurden die *Panik- und Agoraphobieskala* (Bandelow et al., 1995), das *Mobilitätsinventar* (Chambless et al., 1985), das *Beck Angstinventar* (Beck und Steer, 1993) und das *Beck Depressionsinventar* (Beck und Steer, 1988).

Die **Panik- und Agoraphobieskala** (PAS) wurde als Skala zur Therapieeffizienzüberwachung der Panikstörung mit Agoraphobie bei psychotherapeutischer oder medikamentöser Behandlung entwickelt. Sie gliedert sich in 5 Subscores, in denen die Anzahl und Schwere der Panikattacken, das phobische Vermeidungsverhalten, die Erwartungsangst, die Beeinträchtigung durch die Krankheit und Gesundheitsorgen innerhalb der letzten 2

Wochen separiert beurteilt werden können. Der Gesamtscore wird durch Addition aller Itemwerte errechnet und dient der Schweregradbestimmung. Die PAS erwies sich in offenen Behandlungs- und placebokontrollierten Studien als sensitiv für Paniksymptome und deren Veränderung nach Interventionen oder in Kontrollsituationen (Bandelow et al., 1998; Bandelow et al., 2000c).

Das **Mobilitätsinventar** (MI) erfasst das aktuelle Ausmaß des agoraphobischen Vermeidungsverhaltens an diversen Orten bzw. Situationen (z.B. Kino, Zug fahren, auf Partys gehen). Dabei wird unterschieden, ob die Orte/Situationen nur alleine vermieden werden oder auch, wenn der Patient begleitet wird.

Mit **Becks Angstinventar** (BAI) werden allgemeine Angstsymptome erfasst. Dabei werden sowohl körperliche Symptome wie weiche Knie, Schwindel, Herzrasen, Magenbeschwerden etc. berücksichtigt als auch diverse Gefühle wie z.B. „Angst, zu sterben“, „Angst, die Kontrolle zu verlieren“ oder „Schwächegefühl“. Die 21 Items beziehen sich auf die Befindlichkeit innerhalb der letzten Woche und werden auf einer 4-stufigen Skala beantwortet. Das BAI wurde in Studien bezüglich der Gütekriterien etabliert (z.B. Beck et al., 1988).

Mit dem **Beck Depressionsinventar** (BDI) können wesentliche Symptome von Depressionen (Traurigkeit, Hoffungslosigkeit, Schuldgefühle, Hilflosigkeit etc.) erkannt werden. Die Punkte der 21 Items werden zu einem Gesamtscore addiert und lassen auf die Schwere der depressiven Symptomatik schließen. Die Validität und Reliabilität des Fragebogens wurde in vielen Studien gezeigt, eine Zusammenfassung findet sich in einem Review von Richter et al. (1998).

3.5 Statistische Analyse

Hypothesen H1.1 und H.1.2:

Um analysieren zu können, ob es bei einer situativ induzierten Panikattacke zu erhöhten Kortisol- und ACTH-Konzentrationen im Plasma kommt, wurde stets der erste basale Wert nach Legen der Venenverweilkanüle als 100% gesetzt, alle anderen Werte bezogen sich prozentual darauf. Diese Versuchsweise diente der Nivellierung von basalen Niveauunterschieden dieser Hormone.

Es erfolgte ein Mittelwertsvergleich von den Werten „Basal 1“ mit „Verlauf“ und „Basal 2“ mit „Verlauf“. Es wurde angenommen, dass der Wert „Basal 1“ dem basalen Hormonwert entspricht, während mit „Basal 2“ bereits die Erwartungsangst erfasst wird (vgl. Tab. 3.2,

Kapitel 3.3.2). Durch einen Vergleich mit dem Verlaufswert sollte ermittelt werden, ob es während der Exposition zu einer zusätzlichen Hormonausschüttung zu dem basalen Wert bzw. dem Wert, bei welchem bereits Erwartungsangst angenommen wurde, kam.

Hypothesen H 2.1 und H 2.2

Zur Analyse der Hypothese, dass subjektive Angst während der Exposition von erhöhten Stresshormonausschüttungen begleitet wird, wurde geprüft, ob die Flächen unter den Kurven (AUC`s) der Stresshormonverläufe mit den AUC`s der Hormonkonzentrationen korrelierten. Dabei wurden sowohl die Gesamt-AUC`s korreliert als auch verschiedene Abschnitte. Die AUC`s bildeten sich aus den in Tabelle 3.3 näher bezeichneten Einzelwerten:

Tabelle 3.3: Korrelationen von Furcht und Hormonen

AUC	Furcht (VAS)	Hormone (BE)
Gesamt	AUC aus VAS 1 – VAS 10	AUC aus BE1 – BE7
Erwartungsangst	AUC aus VAS 1 – VAS 2	AUC aus BE1 – BE 2
Exposition	AUC aus VAS 3 – VAS 6	BE 3
Recovery	AUC aus VAS 7 – VAS 10	AUC aus BE 4 – BE7

Die ausgemalten Flächen in Abbildung 3.5 zeigen, in welchen Abschnitten der Expositionstherapie Korrelationen von Angst und Hormonwerten Korrelationen berechnet wurden.

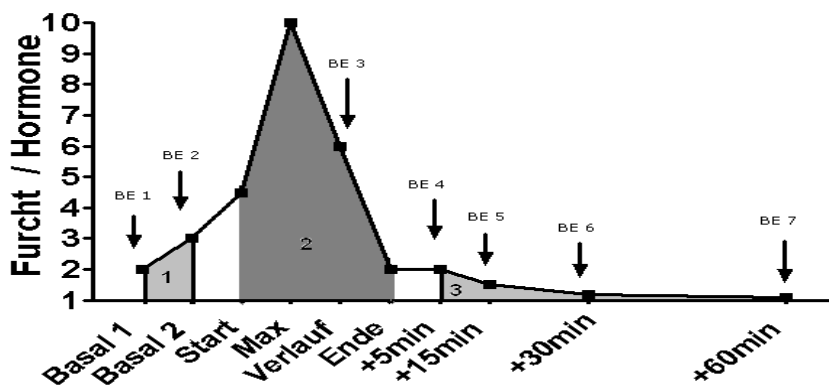


Abbildung 3.5: Korrelationen von Angst und Hormonen: 1- Erwartungsangst; 2- Exposition; 3-Recovery (schematischer Kurvenverlauf)

Hypothesen 3.1 und 3.2

Zur Beurteilung der Fragestellung, ob sich die gesamte Hormonausschüttung von Kortisol und ACTH über die drei Expositionen veränderte, wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) pro Exposition berechnet. Dabei wurde die Zeit zwischen den Zeitpunkten „Basal 1“ und „Basal 2“ sowie zwischen den Zeitpunkten „Basal 2“ und „Start“ standardisiert, indem der Mittelwert über alle Patienten und die drei Expositionen für den jeweiligen Differenzwert eingesetzt wurde. Dieses Vorgehen war nötig, da bei der Expositionstherapie die Zeit zwischen Legen der Venenverweilkanüle (Basal 1) und dem Start der Exposition (Start) nicht standardisiert werden konnte, da unterschiedliche Expositionsorte aufgesucht wurden und dies unterschiedlich viel Zeit in Anspruch nahm. In diesem Falle stand der zeitliche Verlauf also nicht in Zusammenhang mit dem Angstverlauf, sondern begründete sich in organisatorischen Dingen. Die AUC`s wurden mithilfe der Trapezregel berechnet:

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

Mit einer Messwiederholungs-ANOVA mit Post-hocs wurde in der Folge untersucht, ob sich die Mittelwerte der AUC`s unterschieden und wo diese Unterschiede lagen.

Hypothese H 4

Um den Therapieerfolg nach der Verhaltenstherapie überprüfen zu können, wurden die Mittelwerte der Fragebögen an den 4 Zeitpunkten (Basal, Post, +1 Monat und + 5 Monate) mithilfe einer Messwiederholungs-ANOVA inklusive post-hoc-Tests verglichen. Es wurde beurteilt, ob sich die Mittelwerte unterschieden und wo diese Unterschiede lagen.

Alle Hypothesen wurden auf dem Signifikanzniveau $p < 0.05$ getestet. Es sind drei Signifikanzniveaus wie folgt gekennzeichnet: $p < 0,05$ entspricht *, $p < 0,01$ entspricht ** und $p < 0,001$ entspricht ***.

Bei ANOVA-Rechnungen mit Messwiederholung wurde stets der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. War hier $p < 0,10$ wurde die Sphärizität nicht angenommen und der Greenhouse-Geisser Test verwandt, da hier die Freiheitsgrade adjustiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

4.1.1 Fallzahl

Die Fallzahl betrug $N=12$, allerdings konnte von 2 Patienten keine Blutproben gewonnen werden, so dass für die Stresshormonanalyse eine Fallzahl von $N=10$ vorlag. Bei der dritten Exposition fehlen die Hormonwerte einer weiteren Patientin, so dass hier eine Fallzahl von $N=9$ vorlag.

Ein anderer Patient konnte für die Follow-Up Termine (1 und 5 Monate nach Ende der Therapie) nicht erreicht werden, so dass für die Auswertung des Therapieerfolges Daten von $N=11$ Patienten vorlagen.

4.1.2 Verteilung von Geschlecht, dem Schweregrad der Erkrankung und des Alters

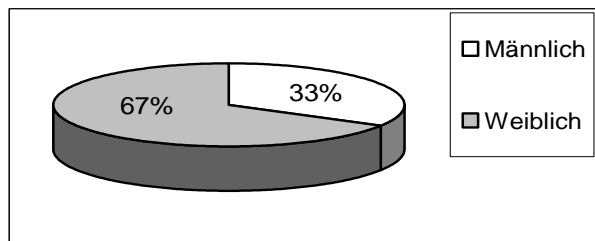


Abbildung 4.1: Geschlechterverteilung innerhalb der Stichprobe

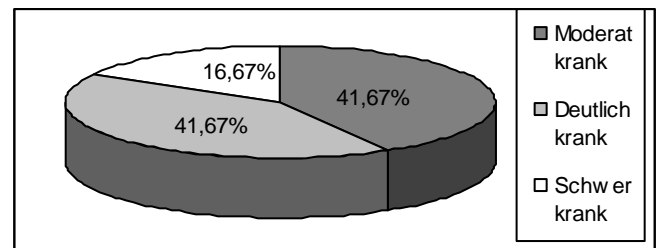


Abbildung 4.2: Verteilung des CGI (Clinical Global Inventory, Schweregrad der Erkrankung) innerhalb der Stichprobe

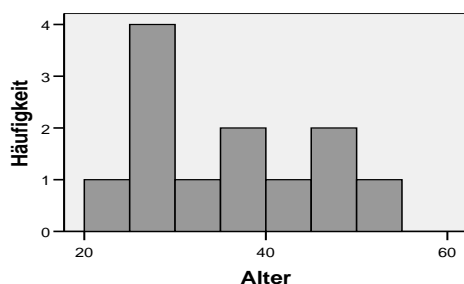


Abbildung 4.3: Altersverteilung innerhalb der Stichprobe (Mittelwert 35,08 Jahre; SD 9,72)

4.2 Angstverläufe während der Expositionstherapie

Wie in Abbildung 4.4 ersichtlich, nahm sowohl die maximal erreichte Angst als auch die Erwartungsangst bei wiederholter Expositionstherapie ab. Die Erwartungsangst (Messungen Basal 1 und Basal 2) und die maximale Angst (Messung Verlauf, vgl. Tabelle 3.2) besserten sich dabei konstant mit zunehmender Frequenz der Expositionsübungen. Durch Berechnung der Flächen unter den Kurven für die Angst der gesamten Exposition, inklusive der Zeit vor Beginn der Exposition und der Recovery-Zeit, kann auch statistisch gezeigt werden, dass sich die Angst der Patienten bei wiederholter Konfrontation mit agoraphobischen Orten verringerte (einfache Messwiederholungs-ANOVA der AUC`s: $F(2,20)=5,07$; $p=0,017$). Dabei zeigt Abbildung 4.5, dass die Angst von der ersten Exposition verglichen mit der Zweiten signifikant kleiner wurde und dann auf diesem Level blieb.

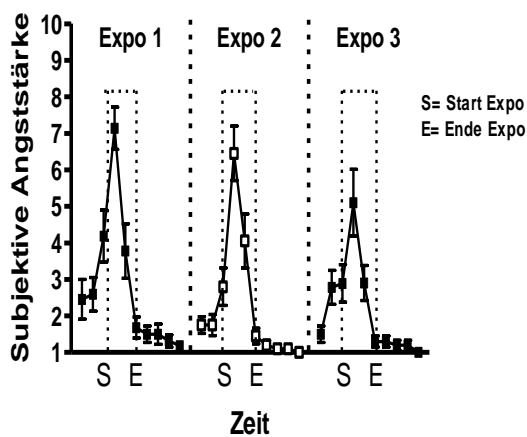


Abbildung 4.4: Angstverläufe bei wiederholtem Expositionstraining

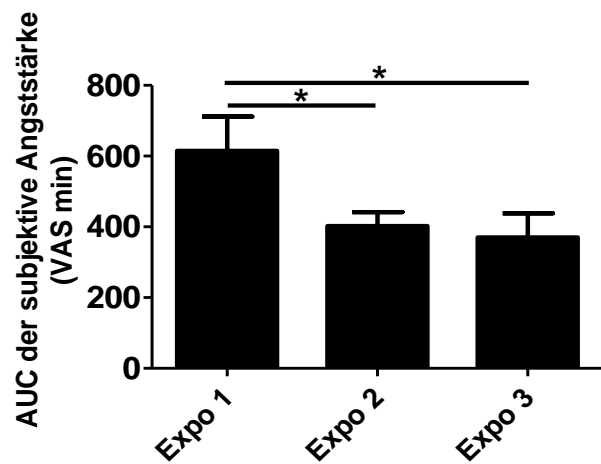


Abbildung 4.5: AUC`s der subjektiven Angst bei wiederholtem Expositionstraining

4.3 Kortisolverläufe während der Expositionstherapie

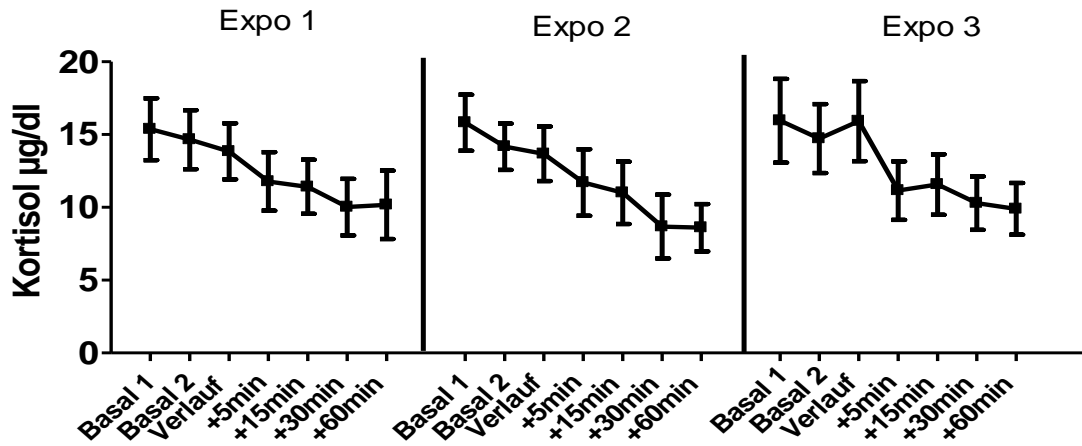


Abbildung 4.6: Kortisolverlauf während wiederholtem Expositionstraining

Die Abbildung 4.6 zeigt die gemessenen Kortisolkonzentrationen während der Expositionen. Es wird betont, dass die Zeitpunkte auf der x-Achse keine lineare Zeitachse darstellen: Die Blutentnahmezeitpunkte richteten sich nicht immer nach einem fixen Zeitverlauf, sondern auch nach dem individuellen Expositionsverlauf (Bsp: Der Wert „Verlauf“ wurde während der Exposition abgenommen, kurz nachdem die maximale Angst um 2 Punkte auf der visuellen Analogskala gesunken war, unabhängig davon, wie lange es dauerte, bis dieser Zustand erreicht wurde; vgl. Tabelle 3.2).

4.4 ACTH-Verläufe während der Expositionstherapie

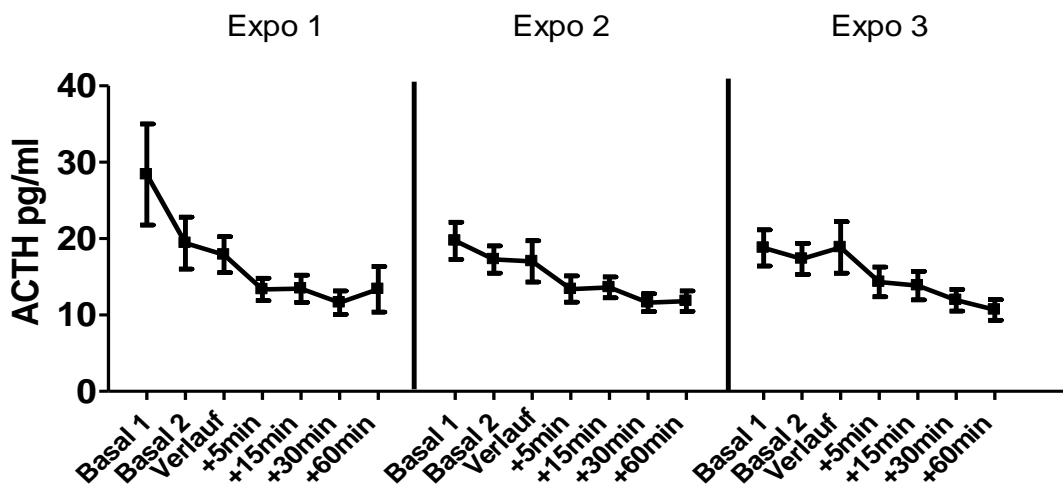


Abbildung 4.7: ACTH-Verlauf während wiederholtem Expositionstraining

Analog zu den oben dargestellten Kortisolverläufen zeigt Abbildung 4.7 die ACTH-Verläufe.

Hypothesentestung

4.5 Aktivierung des Stresshormonsystems bei situativ induzierten Panikattacken (Hypothese 1)

Die Annahme, dass die Patienten auf die Konfrontation mit einer von ihnen gefürchteten agoraphobischen Situation mit signifikant erhöhten Kortisol- bzw. ACTH-Spiegeln im Blut reagieren, konnte nicht bestätigt werden. Die basalen Messwerte wurden als 100% gesetzt, alle anderen Werte bezogen sich prozentual darauf. Die Tabelle 4.1 zeigt, dass, bedingt durch den zirkadianen Rhythmus der Hormone (der durch die Behandlung nicht ausgelenkt wurde), die Baseline-Mittelwerte sogar höher sind als die Mittelwerte während der Exposition. Eine statistische Analyse, ob es zu einem signifikanten Anstieg der Hormonwerte während der Exposition/Panikattacke kam, ist somit obsolet. Eine Ausnahme sind die Kortisol- und ACTH-Werte bei Exposition 3, hier ist der „Verlauf“-Wert gegenüber dem „Basal 1“-Wert geringfügig und statistisch unbedeutend erhöht.

Tabelle 4.1: Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Kortisolbasalwerte und der Werte während der Exposition/Panikattacke bei Exposition 1, 2 und 3

Kortisol ($\mu\text{g/dl}$)	Expo 1		Expo 2		Expo 3	
	<i>M</i> =	<i>SD</i> =	<i>M</i> =	<i>SD</i> =	<i>M</i> =	<i>SD</i> =
Mittelwert Kortisol Basal 1	100	0,00	100	0,00	100	0,00
Mittelwert Kortisol Basal 2	97,57	32,75	93,41	22,96	95,99	18,35
Mittelwert Kortisol Verlauf	87,75	31,4	86,09	19,77	103,83	30,01
Fallzahl	N= 10		N= 10		N = 9	

Tabelle 4.2: Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der ACTH-Basalwerte und der Werte während der Exposition/Panikattacke bei Exposition 1, 2 und 3

ACTH (pg/ml)	Expo 1		Expo 2		Expo 3	
	<i>M</i> =	<i>SD</i> =	<i>M</i> =	<i>SD</i> =	<i>M</i> =	<i>SD</i> =
Mittelwert ACTH Basal 1	100	0,00	100	0,00	100	0,00
Mittelwert ACTH Basal 2	75,90	23,10	93,59	23,91	94,31	15,15
Mittelwert ACTH Verlauf	73,88	34,47	93,21	52,57	105,14	59,26
Fallzahl	N= 10		N= 10		N = 9	

4.6 Korrelation zwischen subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung (Hypothese 2)

Der Zusammenhang zwischen der subjektiven Angst und der Hormonausschüttung wurde sowohl für den gesamten Beobachtungszeitraum als auch getrennt für die einzelnen Abschnitte Erwartungsangst (Basal 1 und Basal 2), Exposition (Verlauf) und Recovery (+5 Min bis +60 Min) überprüft, vgl. Abbildung 4.8. Dabei wurden die jeweiligen AUC`s der Hormone mit den AUC`s der VAS-Werte (Angst) korreliert. Der besseren Übersicht wegen sind in den Tabellen nur die Korrelationen aufgeführt, nicht aber die Signifikanzen. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt sowie mit * markiert.

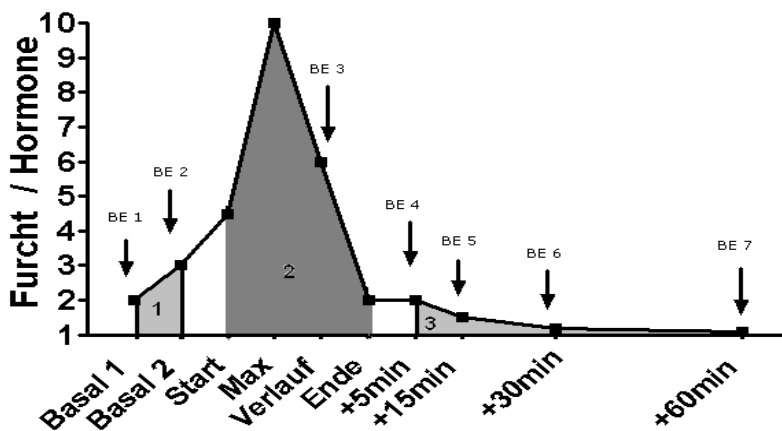


Abbildung 4.8: Beobachtungszeiträume für die Korrelationsbestimmung von Angst und Hormonen: 1- Erwartungsangst; 2- Exposition; 3-Recovery (schematischer Kurvenverlauf)

4.6.1 Korrelation von Kortisol und Angst

Die Tabellen 4.3 – 4.6. zeigen, dass die AUC`s von Angst und Kortisolausschüttung **nicht** signifikant korrelierten, weder als Gesamt-AUC`s noch innerhalb der einzelnen Abschnitte.

Tabelle 4.3: Korrelation der Gesamt AUC`s von Kortisol und Angst

Gesamt-AUC		Kortisol ($\mu\text{g min/dl}$)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= 0,42	r=0,23	r=0,49
	Expo 2	r= -0,17	r= 0,12	r=0,26
	Expo 3	r= -0,23	r= -0,78	r=0,27

Tabelle 4.4: Korrelation der Erwartungsangst-AUC`s von Kortisol und Angst

Erwartungs-Angst- AUC		Kortisol ($\mu\text{g min/dl}$)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= 0,16	r= -0,04	r= 0,29
	Expo 2	r= 0,35	r= -0,3	r= -0,18
	Expo 3	r= -0,17	r= -0,30	r=0,02

Tabelle 4.5: Korrelation der Exposition-AUC's von Kortisol und Angst

Expositions-AUC		Kortisol ($\mu\text{g min/dl}$)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= 0,06	r= 0,07	r=0,18
	Expo 2	r= -0,34	r= -0,18	r=- 0,54
	Expo 3	r= -0,41	r= -0,19	r=- 0,34

Tabelle 4.6: Korrelation der Recovery-AUC's von Kortisol und Angst

Recovery-AUC		Kortisol ($\mu\text{g min/dl}$)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= -0,39	r= -0,02	r=0,13
	Expo 2	r= -0,05	r= 0,36	r=0,50
	Expo 3	r= -0,39	r= -0,14	r=- 0,20

4.6.2 Korrelation von ACTH und Angst

Die Ergebnisse zeigen, wenn auch nicht statistisch signifikant (wahrscheinlich aufgrund der kleinen Stichprobe), dass – über den gesamten Zeitraum der Exposition betrachtet – erhöhte Angst mit erhöhter ACTH-Expression einherging (vgl. Tabelle 4.7). Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt und mit * markiert.

Tabelle 4.7: Korrelation der Gesamt AUC's von ACTH und Angst

Gesamt-AUC		ACTH (pg min/ml)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= 0,6	r=0,51	r=0,54
	Expo 2	r= 0,4	r= 0,58	r=0,61
	Expo 3	r= 0,22	r= 0,42	r=0,64

Tabelle 4.8: Korrelation der Erwartungsangst-AUC's von ACTH und Angst

Erwartungsangst-AUC		ACTH (pg min/ml)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= 0,28	r= -0,06	r=0,13
	Expo 2	r= 0,49	r= 0,29	r=0,43
	Expo 3	r= -0,06	r= 0,24	r=0,53

Tabelle 4.9: Korrelation der Exposition-AUC's von ACTH und Angst

Expositions-AUC		ACTH (pg min/ml)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= 0,34	r= 0,26	r=0,52
	Expo 2	r= -0,09	r= 0,25	r=- 0,40
	Expo 3	r= 0,21	r= 0,25	r=- 0,01

Tabelle 4.10: Korrelation der Recovery-AUC's von ACTH und Angst

Recovery-AUC		ACTH (pg min/ml)		
		Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r= -0,48	r= 0,15	r=0,48
	Expo 2	r= -0,39	r= 0,6	r=0,81*
	Expo 3	r= -0,07	r= 0,01	r=0,51

Es ergibt sich somit die Annahme, dass zwar die Kortisolausschüttung und das subjektive Ausmaß von Angst bei einer situativ induzierten Panikattacke in keinem Zusammenhang

zueinander stehen, ACTH sich aber anders verhält und es einen korrelativen Zusammenhang gibt.

4.6.2.1 Korrelation zwischen der Höhe subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung unter Kontrolle des Baseline-CGI

Es fand sich, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung vor Beginn der Therapie (CGI) und dem Ausmaß der ACTH-Ausschüttung während der Expositionstherapie gibt: So erwies sich die ACTH-Expression als negativ korreliert mit dem CGI mit Korrelationen von bis zu $r = -0,53$, wenn auch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4.11). Die am stärksten erkrankten Patienten zeigten demzufolge die niedrigste Stresshormonauslenkung. Die erreichten Angststärken während der Konfrontationsübungen zeigten sich hingegen unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung (vgl. Tabelle 4.12). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Baseline-CGI der Patienten in einer weiterführenden Analyse kontrolliert, das heißt, mithilfe einer Partialkorrelation wurden die Patienten statistisch auf denselben Erkrankungsgrad vor Beginn der Behandlung gehoben. Unter dieser Kontrolle wurde dann erneut eine mögliche Korrelation der Stresshormone und der Angst überprüft: In dieser Berechnung zeigte sich die Kortisolausschüttung zwar weiterhin unabhängig von der Höhe der Angst, ACTH hingegen zeigt die in Tabelle 4.13 dargestellten Ergebnisse. Die signifikanten Korrelationen zeigen sich nur an den erwarteten Stellen (Bsp: Angst Expo 1 mit Hormon Expo 1) und zwar konstant. So liegt die Vermutung nahe, dass die Schwere der Panikattacke und das Ausmaß der ACTH-Ausschüttung doch in einer Verbindung zueinander stehen.

Tabelle 4.11: Korrelation des Baseline-CGI und ACTH-Expression

	CGI-Schweregrad der Erkrankung	
AUC-ACTH Expo 1	r=	-0,53
	p=	0,12
AUC-ACTH Expo 2	r=	-0,53
	p=	0,12
AUC-ACTH Expo 3	r=	-0,30
	p=	0,53

Tabelle 4.12: Korrelation des Baseline-CGI und der Angst

	CGI-Schweregrad der Erkrankung	
AUC-VAS Expo 1	r=	-0,12
	p=	0,70
AUC-VAS Expo 2	r=	-0,01
	p=	0,98
AUC-VAS Expo 3	r=	-0,11
	p=	0,76

Tabelle 4.13: Korrelation der AUC`s von ACTH und Angst unter Kontrolle des Baseline-CGI

Gesamt-AUC			ACTH (pg min/ml)		
			Expo 1	Expo 2	Expo 3
VAS (Angst min)	Expo 1	r=	0,73	0,59	0,50
		p=	0,04*	0,13	0,20
	Expo 2	r=	0,58	0,79	0,62
		p=	0,13	0,02*	0,10
	Expo 3	r=	0,40	0,63	0,69
		p=	0,34	0,10	0,06

4.7 Die Stresshormonausschüttung bei wiederholter Expositionstherapie (Hypothese 3)

Die unten dargestellten Balkendiagramme zeigen, dass sich die Hormonausschüttung weder für Kortisol noch für ACTH im Verlauf der Expositionstherapien signifikant veränderte (Messwiederholungs-ANOVA für Kortisol: $F(2,16)= 2,10$; $p=0,155$ und ACTH: $F(2,16)=2,18$; $p=0,145$). Die angenommene Minderung der Hormonkonzentrationen bei wiederholter Exposition konnte nicht gezeigt werden.

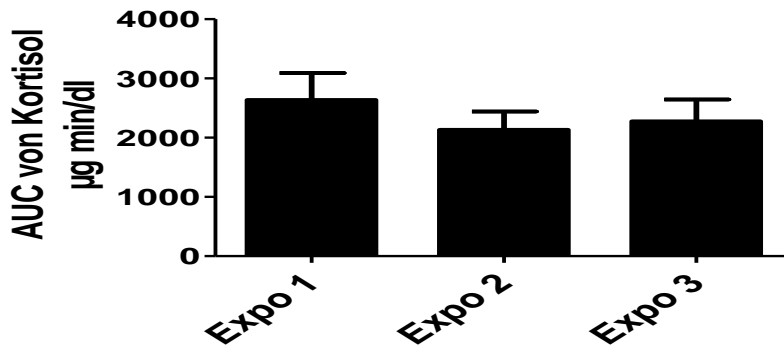


Abbildung 4.9: AUC's von Kortisol

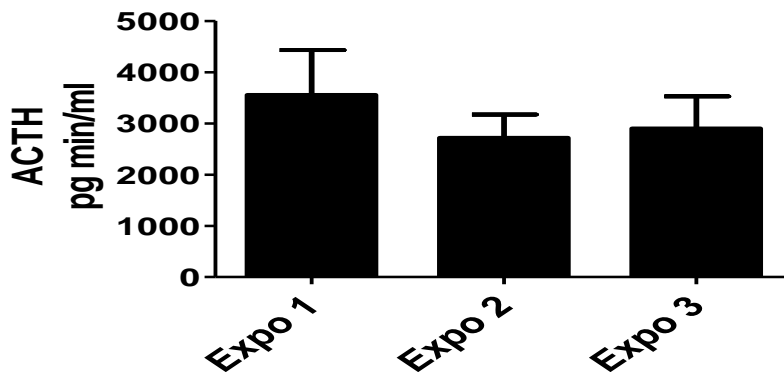


Abbildung 4.10: AUC's von ACTH

4.8 Der Therapieerfolg der an der Charité etablierten kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (Hypothese 4)

Durch Analyse von etablierten Skalen konnte bestätigt werden, dass die an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, Campus Mitte etablierte 4-wöchige Gruppentherapie (nach einem Manual von Margraf und Schneider) zur Behandlung der Panikstörung wirksam ist. Bemerkenswert ist, dass der Erfolg in den meisten Fällen sogar bis 5 Monate nach Ende der Therapie anhielt. In der Gruppentherapie waren Frauen und Männer gemischt, pro Gruppe nahmen ca. 5 Patienten teil.

4.8.1 Die Panik- und Agoraphobieskala

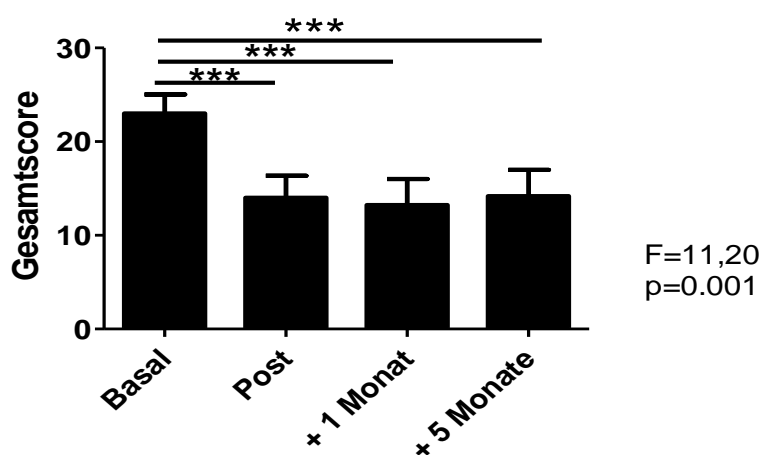


Abbildung 4.11: Gesamtscore der Panik- und Agoraphobieskala vor Therapie (Basal), nach Therapie (Post), 1 Monat nach Ende der Therapie (+1 Monat) und 5 Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

Die Abbildung zeigt eine signifikante Minderung des Gesamtscores zu allen Messzeitpunkten nach der Therapie, bezogen auf den basalen Messzeitpunkt.

Der Gesamtscore der Panik- und Agoraphobieskala setzt sich aus 5 Unterskalen zusammen, welche in Tabelle 4.14 zusammengefasst sind. Bei den Subskalen zeigte sich, dass die Anzahl der Panikattacken zwar nicht weniger wurde, trotzdem gaben die Patienten signifikante Verbesserungen bezüglich des Vermeidungsverhaltens, der Erwartungsangst, der Beeinträchtigung durch die Krankheit und der Sorgen über die eigene Gesundheit an.

Ergebnisse

Tabelle 4.14: Auswertung der Panik- und Agoraphobieskala mit den Unterskalen vor Therapie (Basal), nach Therapie (Post), 1 Monat nach Ende der Therapie (+1 Monat) und 5 Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate); ANOVA mit Messwiederholung; * < 0,05; ** < 0,01; *** < 0,001

	Basal	Post	+ 1 Monat	+ 5 Monate	ANOVA & Post Hocs	Post Hocs
PAS Gesamtscore	M= 23,0	M= 14,0	M= 13,22	M= 14,18	F= 11,20	Basal vs. Post ***
	S= 6,74	S= 7,85	S= 9,20	S= 9,27	p= 0,001	Basal vs. + 1 Monat ***
	N= 11	N= 11	N= 11	N= 11	df=1,7; 17,1	Basal vs. + 5 Monate ***
PAS Subskala Anzahl der Panikattacken	M= 0,87	M= 0,88	M= 0,82	M= 0,72	F= 0,123	-
	S= 0,89	S= 0,85	S= 0,80	S= 0,74	p= 0,946	-
	N= 11	N= 11	N= 11	N= 11	df=3;30	-
PAS Subskala Phobische Vermeidung	M= 2,96	M= 1,74	M= 1,80	M= 1,90	F=17,65	Basal vs. Post ***
	S= 0,57	S= 0,84	S= 0,74	S= 0,91	p= 0,0001	Basal vs. + 1 Monat ***
	N= 11	N= 11	N= 11	N= 11	df=3;24	Basal vs . + 5 Monate ***
PAS Subskala Erwartungs- angst	M= 4,0	M= 2,5	M= 3,0	M= 3,0	F= 5,574	Basal vs. Post **
	S= 0,85	S= 1,10	S= 1,23	S= 0,90	p= 0,004	Basal vs. + 1 Monat **
	N= 11	N= 11	N= 11	N= 11	df=3;30	Basal vs. + 5 Monate **
PAS Subskala Beeinträchti- gung	M= 1,56	M= 0,79	M= 0,67	M= 0,90	F= 7,813	Basal vs. Post ***
	S= 1,06	S= 0,94	S= 0,97	S= 1,12	p= 0,004	Basal vs. + 1 Monat **
	N= 11	N= 11	N= 11	N= 11	df=1,9 ; 19,0	Basal vs. + 5 Monate **
PAS Subskala Gesundheits- sorgen	M= 1,45	M= 0,85	M= 0,56	M= 0,85	F= 3,795	-
	S= 1,17	S= 0,78	S= 0,70	S= 0,85	p= 0,054	Basal vs. + 1 Monat *
	N= 11	N= 11	N= 11	N= 11	df=1,6 ; 14,7	-

4.8.2 Das Mobilitätsinventar

Die Ergebnisse zeigen, dass sich das agoraphobische Vermeidungsverhalten durch die verhaltenstherapeutische Intervention signifikant besserte. Die Patienten mussten angeben, ob sie die Situationen/Orte alleine (Mobilitätsinventar-Alleine) oder in Begleitung (Mobilitätsinventar-Begleitet) mieden.

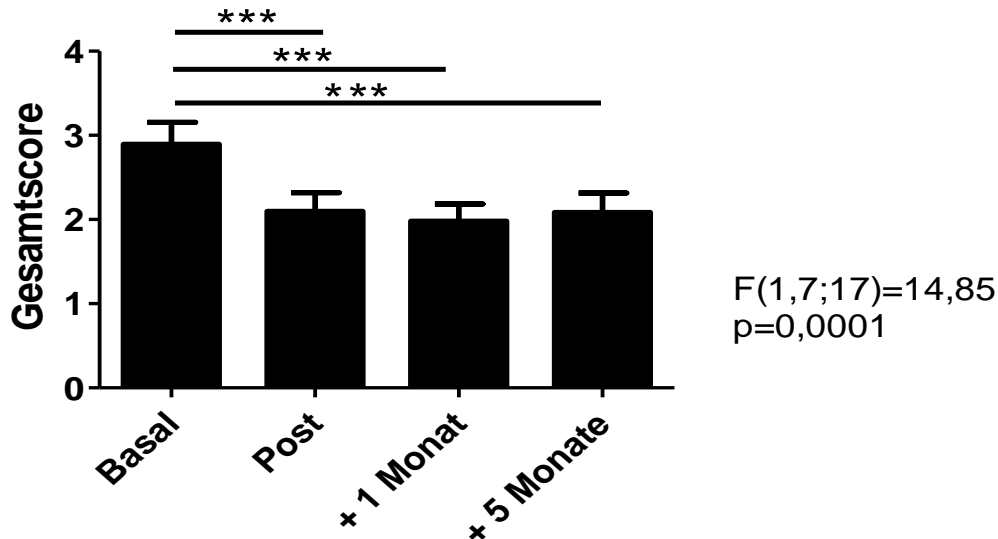


Abbildung 4.12: Gesamtscore des Mobilitätsinventars-Alleine vor Therapie (Basal), nach Therapie (Post), 1 Monat nach Ende der Therapie (+1 Monat) und 5 Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

Sogar noch 5 Monate nach Ende der Therapie suchten die Patienten ohne Begleitung Orte auf, die sie vor Beginn der Therapie vermieden.

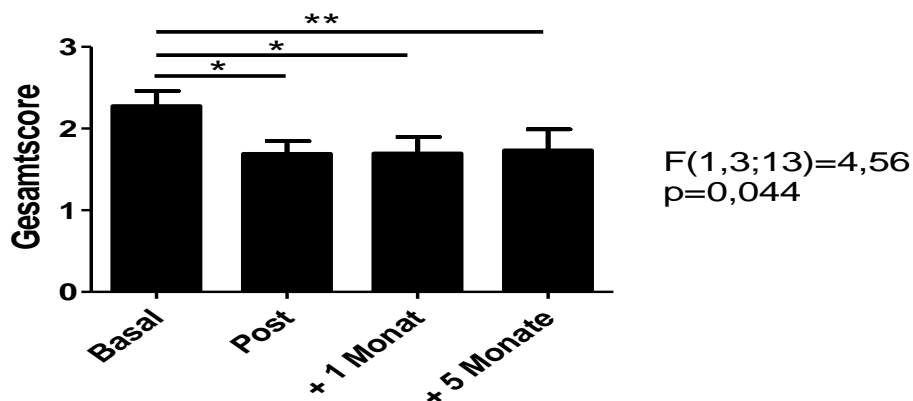


Abbildung 4.13: Gesamtscore des Mobilitätsinventars-Begleitet vor Therapie (Basal), nach Therapie (Post), 1 Monat nach Ende der Therapie (+1 Monat) und 5 Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

Auch in Begleitung besserte sich das Vermeidungsverhalten signifikant.

4.8.3 Das Beck Depressionsinventar

Einen Monat nach Ende der Therapie gaben die Patienten signifikant weniger depressions-spezifische Symptome an.

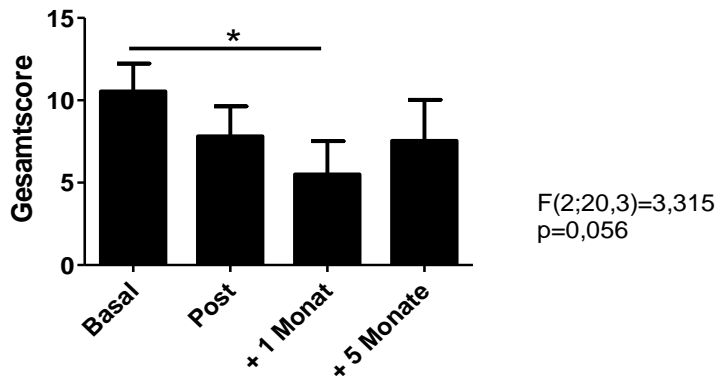


Abbildung 4.14: Gesamtscore des Beck Depressionsinventars vor Therapie (Basal), nach Therapie (Post), 1 Monat nach Ende der Therapie (+1 Monat) und 5 Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

4.8.4 Das Beck Angstinventar

Abbildung 4.15 lässt zwar einen Trend erkennen, dass allgemeine Angstsymptome sich besserten, einen signifikanten Unterschied ergab sich aber zu keinem der Messzeitpunkte.

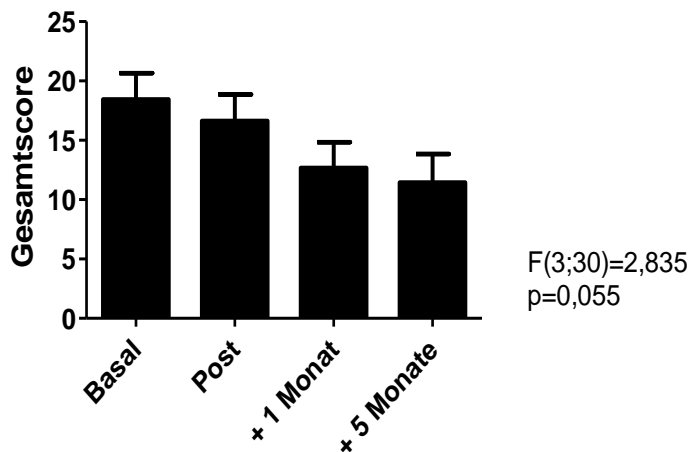


Abbildung 4.15: Gesamtscore des Beck Angstinventars vor Therapie (Basal), nach Therapie (Post), 1 Monat nach Ende der Therapie (+1 Monat) und 5 Monate nach Ende der Therapie (+5 Monate)

5 Diskussion

Die 4-wöchige Gruppentherapie mit individuellem Expositionstraining erwies sich als wirksam zur Behandlung der Panikstörung mit Agoraphobie. Der Therapieeffekt konnte auch 5 Monate nach Ende der Therapie bestätigt werden.

Entgegen unserer Erwartung zeigte diese Studie, dass Patienten mit einer Panikstörung mit Agoraphobie auf situativ induzierte Panikattacken nicht mit einem signifikanten Anstieg von Stresshormonen im Blut reagieren. Anhand der visuellen Analogskala konnte dennoch bestätigt werden, dass die Patienten bei Exposition mit angstbesetzten Orten (die sonst gemieden wurden) subjektiv Angst empfanden. Die Ängste erreichten zwar bei der Exposition ihr Maximum, oft bestanden jedoch schon Stunden vor dem eigentlichen Expositionstraining Erwartungsängste. Trotz ausbleibender Auslenkung des zirkadianen Rhythmus der gemessenen Hormone konnte überraschenderweise diese Arbeit zum ersten Mal zeigen, dass die Ausschüttung von ACTH und Schwere der Panikattacke (unter Kontrolle des Baseline-CGI) positiv korrelieren.

5.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

5.1.1 Stichprobe

In unserer Stichprobe überwogen weibliche Patienten. In der Literatur wird eine ähnliche Geschlechterverteilung beschrieben: Hier wird das Verhältnis männlich/weiblich für die Panikstörung ohne Agoraphobie mit 2:1 angegeben, für die Panikstörung mit Agoraphobie 3:1 (Bekker und van Mens-Verhulst., 2007).

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn beträgt nach einer Untersuchung von Bandelow 28,9 Jahre, die maximale Ausprägung beschreibt der Autor bei ca. 36 Jahren (Bandelow, 2006). Das mittlere Alter in unserer Stichprobe betrug 36 Jahre und deckt sich demzufolge mit Bandelows Beobachtungen.

Die Stichprobengröße mit $N=10$ bei der Stresshormonanalyse ist klein. Bei der Studie handelte es sich jedoch um ein Pilotprojekt, daher lässt sich die kleine Fallzahl rechtfertigen.

5.1.2 Aktivierung des Stresshormonsystems bei spontanen oder situativ induzierten Panikattacken (Hypothese 1)

Die wenigen bisherigen Studien, die das Stresshormonsystem während situativ induzierten oder spontanen Panikattacken untersuchten, zeigten unterschiedliche Ergebnisse (Woods et al., 1987; Cameron et al., 1987; Bandelow et al., 2000a).

Nur **Woods et al. (1987)** untersuchten Panikattacken bei Patienten mit einer Panikstörung mit Agoraphobie, die durch Expositionstherapie getriggert wurden. In dieser Arbeit konnte ebenfalls kein signifikanter Anstieg von Kortisol während der Panikattacke gezeigt werden. ACTH wurde nicht untersucht. Zudem wurde für die Blutentnahme während der Exposition die agoraphobische Situation kurzzeitig verlassen. Nach Angaben der Autoren führte dies zu einer deutlichen Milderung der angstspezifischen Symptome. Die Vermutung, dass ohne Verlassen der Situation, also bei aufrechterhaltener Panikattacke, der Stresshormon-Peak deutlicher ausfallen könnte, konnte unsere Arbeit nicht bestätigen.

Auch Untersuchungen von **Cameron et al. (1987)** zeigten keine signifikante Erhöhung der Kortisolausschüttung während Panikattacken. Hier wurden „spontane“ Panikattacken untersucht, die Patienten erlebten, nachdem sie für 24 Stunden mit Bettruhe in einer psychiatrischen Klinik blieben. Das Argument, dass die Angst der Patienten möglicherweise durch das Wissen, dass in einer psychiatrischen Klinik medizinische Hilfe schnell erreichbar sein würde, minimiert wurde und als Folge dessen der erwartete Kortisol-Peak ausblieb, lässt sich nur schwer halten: Schließlich zeigte Woods und jetzt auch diese Arbeit, dass Panikattacken, die durch das Aufsuchen von agoraphobischen Orten (also Orte, an denen medizinische Hilfe typischerweise nur schwer erreichbar ist) ebenfalls von keiner signifikanten Stresshormonauslenkung begleitet sind (Woods et al., 1987 und diese Arbeit).

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Ergebnissen zeigten **Bandelow et al. (2000a)** eine Aktivierung des Stresshormonsystems bei spontanen, unprovokierten Panikattacken. Möglicherweise sind diese positiven Befunde auch darauf zurückzuführen, dass die Baseline-werte 24 Stunden *nach* der Panikattacke erhoben wurden. Bei allen anderen Studien wurden die Baseline Werte zeitnah *vor* Beginn der Panikattacken gemessen. Durch den zirkadianen Verlauf der Hormone bedingt, kommt es in weiterer Folge naturgemäß zu einem Abfall der Hormonkonzentrationen. Zudem waren in unserer Studie die basalen Messwerte wahrscheinlich durch Erwartungsängste der Patienten bereits erhöht, so dass gegebenenfalls keine „wahren“ Baselinewerte zur Verfügung standen und so ein Vergleich zwischen Baselinewert und dem Wert während der Panikattacke verzerrt wurde (auf dieses Problem

wird im weiteren Verlauf der Diskussion tiefer eingegangen, abschließend lässt sich nicht sicher sagen, ob die Baselinewerte erhöht waren, siehe Seite 56f.).

Ebenfalls erwähnenswert ist, dass in Bandelows Studie Kortisol im Speichel ausgewertet wurde, während bei den anderen Studien Kortisol aus dem Plasma bestimmt wurde. Im Plasmakortisol ist sowohl freies, als auch als Protein gebundenes Kortisol vorhanden, wobei nur das freie Plasma biologisch aktiv ist. Speichelkortisol korreliert positiv mit dem freien Plasmakortisol (Vining et al., 1983).

5.1.3 Korrelation zwischen subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung (Hypothese 2)

Die unter 5.1.2 erwähnten Analysen konnten keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Stresshormonausschüttung und dem Angsterleben während der Panikattacke zeigen. Allerdings unterschieden sich die Methoden zur Objektivierung der Angst. Um eine mögliche Aktivierung des Stresshormonsystems zu erkennen wurde bei den bisherigen Studien lediglich die Plasmakortisolkonzentrationen (nicht aber ACTH) bestimmt.

Nur **Woods et al. (1987)** bestimmten die Angst ebenfalls anhand einer Analogskala parallel zu den Blutentnahmen. In **Camerons et al. (1987)** Untersuchungen mussten die Patienten nach Ende der Panikattacke deren Schwere beurteilen. Es wurden also keine Angstverläufe beschrieben. Daher konnten auch keine genauen Korrelationen zwischen der Höhe des Angsterlebens und der Hormonausschüttung vor, während und nach Exposition bestimmt werden wie in dieser Arbeit. **Bandelow et al. (2000a)** forderten die Patienten auf, die gesamte Panikattacke anhand des *Akuten Panik-Inventars* (Dillon et al., 1987) zu beurteilen. Dort müssen verschiedene panikspezifische Symptome auf einer Skala von 1 – 3 bewertet werden. Demzufolge konnten auch hier Angstverläufe und Hormonverläufe nicht direkt korreliert werden.

Trotz methodischer Differenzen kamen auch wir zu dem Ergebnis, dass die erlebte Angst während einer Panikattacke und die Kortisolausschüttung unabhängig voneinander sind. Umso interessanter ist es deshalb, dass das Stresshormon ACTH sich anders verhielt und positiv mit der Angst korrelierte (unter statistischer Kontrolle des Baseline-CGI).

5.1.4 Die Stresshormonausschüttung bei wiederholter Expositionstherapie (Hypothese 3)

Es ist keine Studie bekannt, die diese Fragestellung untersuchte. Sie war rein explorativ gestellt und kann daher nicht mit bereits bestehenden Untersuchungen verglichen werden.

5.1.5 Der Therapieerfolg der an der Charité etablierten kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (Hypothese 4)

Wie erwartet erwies sich die Gruppentherapie als wirksam. Meta-Analysen und Reviews belegen den Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie (mit Expositionstraining) zur Behandlung der Panikstörung mit Agoraphobie (Hofmann und Smits, 2008; Ham et al., 2005; Furukawa et al., 2006; van Balkom et al., 1997). Unsere Therapie in den Gruppen richtete sich nach einem Manual von Margraf und Schneider (Margraf und Schneider, 1990).

Die an der Charité etablierte Gruppentherapie wurde bereits im Rahmen einer psychologischen Diplomarbeit evaluiert (Hoffmann, 2005). Allerdings wurde das Manual in der Zwischenzeit geringfügig verändert und die Auswertestrategie optimiert. 2005 wurde der Therapieerfolg anhand der Panik- und Agoraphobieskala bestimmt. Gemessen wurde an drei Messzeitpunkten: Vor der Therapie, nach der Therapie und vier Wochen nach Ende der Therapie; Langzeitergebnisse fehlen demzufolge. Hier zeigte sich – analog zu unseren Beobachtungen - eine Reduktion des Gesamtscores. Als Zusatzkriterium wurde auch das Mobiliätsinventar (begleitet) ausgewertet, hier fand sich ebenfalls eine deutliche Abnahme des Vermeidungsverhaltens. Unsere Studie stützt diese Ergebnisse und bestätigt diese Psychotherapieform als wirksam.

5.2 Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung von methodischen Problemen

5.2.1 Aktivierung des Stresshormonsystems bei situativ induzierten Panikattacken (Hypothese 1)

Diese Studie ist durch ihre aufwendige Methode (zum Teil sehr zeitintensive, nach individueller Angsthierarchie ausgesuchte Expositionen; Blutwerte statt Speichel; Blutentnahme bei aufrechterhaltener Panikattacke) in der Lage, auf zuverlässige Weise einen ebenso überraschenden wie bisher unerklärten Befund zu zeigen: Patienten mit einer Panikstörung reagieren auf eine situativ induzierte Panikattacke mit maximaler Angst ohne einen Stresshormonanstieg im Blut. Die Stresshormonausschüttung fiel – gemäß ihres

tageszeitlichen Verlaufs – während der Expositionstherapie ab. Dass die HPA-Achse hingegen nicht ganz unbeteiligt ist, lässt die positive Korrelation von ACTH und der Angst vermuten.

Im Folgenden werden Überlegungen angestellt, diesen Befund zu erklären:

Liegt bei Patienten mit einer Panikstörung mit Agoraphobie eine belastungsunabhängige Störung der Stressachse vor?

Die meisten Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass die basalen Kortisolwerte bei Patienten mit einer Panikstörung und Agoraphobie als normal zu bewerten sind (Erhardt et al., 2006). Dennoch gibt es auch Hinweise auf eine Hyperreaktivität der HPA-Achse: Abelson und Curtis beschrieben mittels einer 24-Stunden-Untersuchung der Stresshormonaktivität erhöhte Kortisolspiegel bei Patienten mit einer Panikstörung. Hier zeigte sich die Veränderung (ebenfalls) in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung: Stationäre Patienten zeigten gegenüber ambulanten Patienten signifikant erhöhte Werte. Weitere Autoren haben chronisch erhöhte Kortisolbasalspiegel bei Patienten mit einer Panikstörung beschrieben (Goldstein et al., 1987; Wedekind et al., 2000; Bandelow et al., 2000b). In unserer Studie wurde aufgrund der Erwartungsängste vor der Exposition leider kein zuverlässiger Basalwert erfasst.

Eine etablierte Methode, um die Funktion der HPA-Achse zu testen, ist der Dexamthasonsuppressionstest (DST). Diverse Untersuchungen zeigen sowohl bei Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) als auch bei Patienten mit einer Depression oft pathologische Ergebnisse: Yehuda et al. zeigten nach Dexamethasongabe deutlich verminderte ACTH-Werte (Yehuda et al., 2004 und 2006) bei Patienten mit PTSD. Dieses Ergebnis wurde auf einen verstärkten Feedbackmechanismus zurückgeführt, möglicherweise liegen dazu modifizierte Rezeptorsensitivitäten in der Hypophyse vor. Patienten mit Depressionen hingegen reagieren auf Gabe von Dexamethason oft mit dem sogenannten Escape-Phänomen, dass heißt mit einer fehlenden Suppression des Stresshormonsystems (Carroll et al., 1981). In beiden Störungen wird eine ursächliche Verbindung zwischen der Krankheitsentstehung und Veränderungen der HPA-Achse angenommen. Patienten mit Panikstörungen und generalisierten Angststörungen hingegen zeigen im DST weder eine vermehrte Nonsuppression noch einen verstärkten negativen Feedback (Goldstein et al., 1987; Curtis et al., 1982). Es ergeben sich also zunächst keine eindeutigen Hinweise auf eine unspezifische, sich in Ruhe manifestierende Modifikation der

HPA-Achse, die erklären könnten, warum unsere Patienten bei einer situativ induzierten Panikattacke nicht mit einem erwartungsgemäßen Stresshormonanstieg im Blut reagierten.

Liegt bei Patienten mit einer Panikstörung und Agoraphobie eine belastungsabhängige Störung der Stressachse vor?

Exponiert man gesunde Probanden akutem (psychologischem) Stress, so reagiert die HPA-Achse mit einer Aktivierung: Basset et al. untersuchten physiologische und endokrine Veränderungen während akutem Stress, indem sie Bankangestellte einen 15 Minuten langen öffentlichen Vortrag halten ließen (1987). Zu mehreren Messzeitpunkten wurden physiologische Veränderungen gemessen (Blutdruck und Puls) sowie Hormone im Urin und Speichel bestimmt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung von Speichelkortisol unmittelbar vor und nach dem Vortrag, verglichen mit Messungen zur gleichen Uhrzeit einen Tag später. Weiterhin zeigte die Messung nach dem Vortrag, also nach der Stresssituation, höhere Werte als davor. Es wird deutlich, dass die HPA-Achse bei (gesunden) Kontrollen auf einen Stressor reagiert, obgleich dies mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung geschieht (siehe Kapitel 1.3.2).

Der Trier Social Stress Test (TSST) wurde entwickelt, um die Auswirkungen eines psychologischen, emotionalen Stressors unter standardisierten Laborbedingungen zu überprüfen (Kirschbaum et al; 1993). In diversen Untersuchungen wurde der Einfluss des TSST auf die Stresshormonachse untersucht; die meisten Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der psychologische Stressor eine Erhöhung der Kortisolkonzentrationen im Blut bedinge. Eine aktuelle Metaanalyse beurteilt den TSST als einen der potentesten Induktoren einer Kortisolstimulation unter standardisierten Laborbedingungen mit einer Responderrate von 75-80% bei gesunden Erwachsenen und Jugendlichen (Dickerson und Kemeny, 2004).

Eine bislang unveröffentlichte Studie von Kirschbaum et al. untersuchte den Einfluss des TSST auf die Stresshormonachse bei Patienten mit einer Panikstörung: 34 Patienten und Kontrollen unterzogen sich zweimal dem TSST, Speichelkortisol wurde vor Beginn des Tests sowie zu diversen Zeitpunkten danach gemessen. Während die Kontrollen – wie erwartet – nach Beendigung des psychologischen Stresses deutlich erhöhte Speichelkortisolkonzentrationen aufwiesen, fehlte bei den Patienten jegliche Stresshormonaktivierung; die gemessenen Kortisolkonzentrationen unterschieden sich nicht gegenüber den Basalwerten. Parallel gemessene Herzraten zeigten in beiden Gruppen signifikante Anstiege, so dass davon

ausgegangen werden kann, dass beide Gruppen den Stresstest als ähnlich belastend empfanden.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und unserer Untersuchung kann die Hypothese formuliert werden, dass Patienten mit einer Panikstörung eine belastungsabhängige Störung der HPA-Achse aufweisen, die verhindert, dass auf einen psychologischen Stressor adäquat reagiert werden kann.

Möglicherweise gibt es Parallelen zu belastungsabhängigen Reaktionen bei Patienten mit einer anderen Angsterkrankung: In einer Studie von Gustafsson et al. unterzogen sich Jugendliche mit einer Zwangserkrankung Expositionstraining, gleichzeitig wurden gesunde Kontrollen einem anderen psychologischen Stressor (Feueralarm) ausgesetzt (2008). Während die Kontrollgruppe mit einer Aktivierung der Stressachse reagierte (gemessen anhand von Speichelkortisol), fehlte dieses Phänomen bei den Zwangserkrankten, es konnte – analog zu den Patienten mit einer Panikstörung und Agoraphobie – keine Reaktion der HPA-Achse auf psychologischen Stress festgestellt werden.

Inwiefern die Krankheit diese Hyporesponsivität bedingt oder ob sie der Erkrankung sogar vorausgeht, sollte in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Interessanterweise manifestierte sich, dass der Schweregrad der Erkrankung (CGI) negativ mit der ACTH-Konzentration während der Expositionen korrelierte, mit Korrelationen bis $-0,53$ (vgl. Tabelle 4.11). Auch diese Ergebnisse sprechen möglicherweise für die oben genannte Hypothese, indem sie zeigen, dass sich die verminderte Responsivität der HPA-Achse besonders bei den als sehr krank eingeschätzten Patienten manifestiert und weniger stark erkrankte Patienten eher reagieren wie gesunde Kontrollen.

Betrachtet man die Hormonkurven der drei Expositionen, so fällt auf, dass es bei der dritten Exposition eine kleine Stresshormonauslenkung während der Panikattacke gibt (vgl. Abbildung 4.6 und 4.7). Dieses könnte dadurch bedingt sein, dass mit zunehmender Besserung der Panikstörung eine „Erholung“ der HPA-Achse eintritt und die Reaktion der Patienten dann gesunden Kontrollen angeglichen wird.

Kupierten erhöhte Basalwerte eine weitere Stresshormonauslenkung während der Panikattacke?

Dass die Patienten unter großer Furcht nicht wie gesunde Probanden mit einer Auslenkung der Stresshormone vom zirkadianen Verlauf reagierten, könnte auch dadurch mitbedingt sein, dass es sich bei unseren basalen Werten nicht um „wahre“ Ruhewerte handelte: Die Patienten hatten bereits vor Beginn der Konfrontationstherapie starke Erwartungsängste und somit

vermutlich erhöhte Stresshormonspiegel im Blut. Viele Patienten berichteten, bereits am Vorabend des Expositionstrainings nervös gewesen zu sein sowie die Nacht zuvor schlecht geschlafen zu haben. Das Expositionstraining begann mittags, so konnten sich die Erwartungsängste über den Vormittag weiter steigern. Dieser Ansatz würde dafür sprechen, warum Bandelow et al. erhöhte Kortisolwerte während der Panikattacke fanden, da sie die Werte mit Baselinewerten verglichen, die 24 Stunden nach Ende der Attacke gemessen wurden (2000a). Es wäre also in weiteren Untersuchungen sinnvoll, einen zusätzlichen Kortisol- und ACTH- Basalwert jedes Patienten zu bestimmen: Der Entnahmezeitpunkt müsste mit den bisherigen Baselinewerten (aufgrund des zirkadianen Rhythmus) identisch sein, jedoch ohne anschließende Exposition mit angstbesetzten Situationen.

Darüber hinaus könnte ein Vergleich der Baseline Werte mit Werten von gesunden Kontrollen ebenfalls Aufschluss über möglicherweise erhöhte Kortisol- und ACTH-Basalwerte bei unseren Patienten geben.

Methodische Probleme

Da es sich bei den Expositionen um in-vivo Expositionen handelte, ließen sich keine komplett standardisierten Bedingungen herstellen. Aufgrund des therapeutischen Anspruches an die Gruppentherapie durften die Patienten individuelle Expositionsorte wählen, so dass schon hier Unterschiede bestanden. Somit unterschieden sich auch die Anfahrtswege zum Expositionsort, dies wurde jedoch bei den Rechnungen berücksichtigt, vgl. Kapitel. 3.5. Es wurde stets darauf geachtet, das Protokoll so gut wie möglich einzuhalten. Dies stellte sich aber manchmal als schwierig dar, besonders unter Berücksichtigung des Aspektes, dass es sich nicht nur um eine wissenschaftliche Untersuchung handelte, sondern auch um eine therapeutische Intervention: Zum Beispiel erfolgte jeweils 5 Minuten vor Beginn der Exposition eine Blutentnahme, vgl. Kap 3.3. Dafür wurde ein ruhiger Ort in unmittelbarer Nähe des Expositionsortes aufgesucht. Theoretisch waren also genau 5 Minuten Zeit, um nach dieser Blutentnahme die Konfrontation zu beginnen. Benötigte aber ein Patient unmittelbar vor Start der Exposition erneuten Zuspruch oder Ähnliches, konnte die vorher definierte Zeit nicht immer minutengerecht eingehalten werden. Ein anderes Beispiel ist der Fernsehturm: Hier wurde vor dem Betreten Blut abgenommen. Es konnte dann aber passieren, dass es eine Warteschlange vor den Fahrstühlen gab und es somit länger als 5 Minuten dauerte, bis die Aussichtsplattform, welche den Expositionsort darstellte, erreicht wurde.

5.2.2 Korrelation zwischen subjektiver Angst und der Stresshormonausschüttung (Hypothese 2)

Obwohl die Mittelwertskurven der ACTH-Verläufe während der Exposition keinen Anstieg der Stresshormone zeigten (vgl. Tabelle. 4.2), ergaben Korrelationen zwischen Angst und ACTH-AUC`s, dass stärkere Angst während der Exposition mit mehr ACTH-Expression einhergeht, auch wenn die Korrelationen aufgrund der geringen Stichprobenzahl trotz der beachtlichen Höhe von $r = 0,58$ bis $0,64$ (Varianzaufklärung von 33-40%, siehe Tabelle 4.7) nicht signifikant wurden.

Wurden alle Patienten statistisch auf den gleichen Erkrankungsschweregrad vor Beginn der Therapie gehoben (Partialkorrelation unter Kontrolle des CGI) zeigte sich eine eindrucksvolle Korrelation von ACTH und der erlebten Angst während des Expositionstrainings (siehe Tabelle 4.12). Kortisol und Angst hingegen zeigten keine Korrelationen. ACTH scheint also bei situativ getriggerten Panikattacken stärker involviert zu sein als Kortisol. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bereits bei chemisch induzierten Panikattacken: Ströhle et al. (2000) zeigten erhöhte ACTH-Konzentrationen nach CCK-4-Infusion, Kortisol hingegen blieb unverändert. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Hormonen könnte sein, dass Kortisolkonzentrationen im Blut auch ACTH- unabhängig beeinflussbar sind: ACTH ist zwar zwingend erforderlich, um eine basale Aktivität der Nebennierenrinde zu garantieren, darüber hinaus sind aber neuronale und hormonelle Faktoren suffizient in der Lage, die adrenale Aktivität ohne Beteiligung der HPA-Achse zu beeinflussen (Bornstein, 2008). So ist zum Beispiel bekannt, dass auch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva sowohl die basalen Kortisolkonzentrationen im Plasma erhöhen als auch die Antwort nach ACTH-Stimulation (Winkler und Sudik, 2008). In unserer Stichprobe gaben 2 der 9 Teilnehmerinnen an, hormonelle Kontrazeptiva einzunehmen.

ACTH wurde in keiner bisherigen Studie mit ähnlicher Fragestellung untersucht. Unsere Feststellung, dass sich Kortisol- und ACTH-Ausschüttung während einer situativ induzierten Panikattacke unterschiedlich verhalten und dass es eine Korrelation zwischen subjektiv erlebter Angst und der ACTH-Ausschüttung gibt, ist daher sehr spannend und sollte weiter untersucht werden.

Methodische Probleme

Die Patienten wurden gebeten, die erlebte Angst anhand einer visuellen Analogskala einzuschätzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Patienten in ihren Einschätzungen unterschieden. Jeder Patient beschrieb seine Ängste auf unterschiedliche

Weise und zeigte diese auch anders, so dass auch seitens des Therapeuten keine Objektivierung möglich war. Es kann sein, dass die Analyse, ob die Hormone (objektive Werte) und die Angst (subjektive Werte) korrelieren, dadurch belastet war.

5.2.3 Die Stresshormonausschüttung bei wiederholter Expositionstherapie (Hypothese 3)

Bei visueller Betrachtung der Balkendiagramme (vgl. Abb. 4.9 und 4.10) wird deutlich, dass die erwartete Abnahme der Stresshormonausschüttung nicht zutraf. Unter Berücksichtigung der neuen Hypothese, dass die Patienten aufgrund einer spezifischen Störung der HPA-Achse nicht in der Lage sind, auf einen psychologischen Stressor mit einer vermehrten Stresshormonsekretion zu reagieren, erscheint dieses Ergebnis aber nicht enttäuschend. Jedoch bleibt zu erwähnen, dass die subjektive Furcht nur um ca. 30% im Verlauf der Expositionstherapien abnahm. Selbst wenn es einen Zusammenhang zwischen ACTH und der Angst gibt, so muss dieser nicht zwingend linear sein. Es könnte sein, dass sich die ACTH-Ausschüttung erst bei stärkerem Angstabfall, z.B. bei einer Furchtreaktion $> 50\%$, signifikant verringert.

5.2.4 Der Therapieerfolg der an der Charité etablierten kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppentherapie (Hypothese 4)

Die Gruppentherapie mit Expositionstraining erwies sich als wirksam. Bei genauer Betrachtung der Panik- und Agoraphobieskala (vgl. Tabelle 4.14) fällt Folgendes auf: Die Anzahl der Panikattacken blieb nach Aussage der Patienten vor und nach der Therapie konstant und verringerte sich nicht. Dennoch wurde das phobische Vermeidungsverhalten signifikant reduziert, ebenso die Erwartungsängste und die Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Diese Ergebnisse zeigen, dass durch die Gruppentherapie eine kognitive Umstrukturierung stattgefunden haben muss: Die Panikattacken werden zwar weiterhin erlebt, aber offensichtlich als weniger bedrohlich empfunden, so dass die Erwartungsängste vor der nächsten Attacke geringer wurden. Auch die Tatsache, dass die Patienten weniger vermieden, zeigt, dass sie das Risiko eine Angstattacke zu erleben in Kauf nahmen, um ihren Aktionsradius zu erweitern. Dieses wiederum könnte dazu geführt haben, dass die Krankheit sie weniger im Alltag beeinträchtigte.

Die Ergebnisse des Mobiliätsinventars belegen ebenfalls die Abnahme des Vermeidungsverhaltens. Interessanterweise lässt sich erkennen, dass die Patienten nach

Intervention vor allem *alleine* mehr Situationen aufsuchten, die sie vorher mieden (vgl. Kapitel 4.8.2). Die Patienten wurden ermutigt, auch nach Therapieende selbstständig Expositionen durchzuführen und weiter zu üben. Unbegleitete Expositionen hatten den Vorteil, dass während der Gruppentherapie analysierte Ablenkungs- und Vermeidungsstrategien (welche oft auch von den Partnern/innen unterstützt werden) bewusst weggelassen und die Patienten sich ganz auf sich selbst fokussieren konnten.

Angstspezifische Symptome, die mittels des Beck Angstinventars erfasst wurden, besserten sich zwar, aber nicht signifikant. Vielleicht benötigt es mehr Zeit und noch mehr Sicherheit im Umgang mit der wieder erworbenen Bewegungsfreiheit, bis sich ein so elementares Gefühl wie Angst statistisch relevant bessert. Weiterhin sollte bedacht werden, dass die Patienten nach der Therapie mehr angstbesetzte Situationen aufsuchten und dadurch zunächst verstärkt Angst erlebten. Dies könnte erklären, warum die Anzahl der Panikattacken so hoch wie vor Intervention blieb.

Die depressive Symptomatik – erhoben mittels des Beck Depressionsinventar – besserte sich signifikant. Dies zeigt ebenfalls, dass die Patienten durch die Therapie zufriedener und ausgeglichener wurden und den Umgang mit den Ängsten besser bewältigen konnten.

Ingesamt fiel auf, dass bei vielen Patienten die Therapie zu Veränderungen angestoßen hatte: Bei den Follow-Up Terminen zeigten sich einige der Frauen optisch verändert mit neuer Frisur, neuem Make-Up etc.. Dazu berichteten einige der Gruppenteilnehmer(innen) über gravierende persönliche Veränderungen wie zum Beispiel Trennung vom Partner/in, Hochzeit, Pläne, das Abitur zu machen und Umzug. Obwohl die Therapie nur 4 Wochen dauerte und persönliche Probleme dort nicht viel Raum fanden, muss sie dazu geführt haben, dass einige Patienten ihre derzeitigen Lebenssituationen kritisch überdachten und gegebenenfalls etwas veränderten.

5.3 Ausblick

Die Literatur liefert keine Beweise, dass Patienten mit einer Panikstörung eine allgemeine Modifikation der Stressachse aufweisen. Es überraschte uns, dass unsere Patienten bei einer situativ getriggerten Panikattacke *keine* deutlich erhöhten Stresshormone im Blut zeigten. Um die Ergebnisse besser interpretieren zu können, ist ein Vergleich mit gesunden Kontrollen notwendig. Untersuchungen diesbezüglich wurden an der Charité, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte, begonnen und werden nach Abschluss der Untersuchungen ausgewertet. Die Probanden wurden bezüglich Alter und Geschlecht unseren Patienten

zugeordnet. Es wurden die Expositionsprotokolle unserer Patienten verwandt, um auch Situationen/Orte und Uhrzeiten genau zu matchen. So kann geprüft werden, ob die Hormonkurven der Kontrollen unseren Verläufen ähneln.

Berücksichtigt man bei der Interpretation unserer Ergebnisse die nicht veröffentlichte Studie von Kirschbaum et al., in der Panikpatienten *keine* Aktivierung der Stressachse nach dem TSST zeigten, lässt sich eine neue Hypothese formulieren, die besagt, dass Patienten mit einer Panikstörung eine spezifische Veränderung der HPA-Achse aufweisen, die eine „gesunde“ Aktivierung der Stressachse auf einen psychologischen Stressor verhindert. Ein Vergleich unserer Patientengruppe mit gesunden Kontrollen könnte diese Hypothese erhärten. Sollte sich dieser Verdacht bestätigen, sind weitere Untersuchungen indiziert. Es sollte geklärt werden, inwiefern eine Hyporesponsivität der Stressachse die Entstehung einer Panikstörung begünstigt oder aber ob sie eine Folge davon ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine größere Rolle von ACTH während situativ induzierter Panikattacken als Kortisol. Zum jetzigen Zeitpunkt kann nicht eindeutig erklärt werden, welcher Pathomechanismus diese Ergebnisse bedingt. Weitere Untersuchungen sind daher notwendig.

6 Zusammenfassung

Einleitung

Die Panikstörung wird durch das wiederholte Auftreten anfallartiger Angstzustände charakterisiert. Während der Panikattacke erleben die Patienten emotionalen Stress und große Angst.

Bisher untersuchten nur wenige Studien das Stresshormonsystem bei situativ getriggerten oder spontanen Panikattacken (Bandelow et al., 2000a; Cameron et al., 1987 und Woods et al., 1987). Cameron und Woods konnten keine signifikante Kortisolsausschüttung während der Panikattacken zeigen, Bandelow hingegen beschrieb einen positiven Kortisolbefund.

Die Ergebnisse fielen demnach unterschiedlich aus, zudem liegen keine Studienergebnisse vor, wie sich ACTH in einer nicht-chemisch induzierten Panikattacke verhält. Daher untersuchte diese Studie, ob die subjektiv empfundene Angst während situativ induzierten Panikattacken von einer Aktivierung des Stresshormonsystems mit Anstieg von Kortisol und ACTH im Blutplasma begleitet ist.

Weiterhin sollte geklärt werden, ob es einen korrelativen Zusammenhang zwischen Angst und der Ausschüttung von Stresshormonen im Blut gibt. Gleichzeitig sollte die Wirksamkeit der an der Charité etablierten 4-wöchigen kognitiven Verhaltenstherapie evaluiert werden.

Methoden

Untersucht wurden 12 Patienten beiderlei Geschlechts (m/w 1:3) mit der Diagnose einer Panikstörung mit Agoraphobie. Anhand des CGI (Clinical Global Inventory) wurde vor Therapiebeginn der Schweregrad der Erkrankung bestimmt: 5 Patienten wurden als „moderat krank“, 5 Patienten als „deutlich krank“ und 2 Patienten als „schwer krank“ eingeschätzt. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre.

Im Rahmen der Gruppentherapie nahmen die Patienten in drei aufeinanderfolgenden Wochen (je 1x pro Woche) an einem individuellen, begleiteten Expositionstraining teil. Die Exposition mit agoraphobischen Situationen wurde genutzt, um Panikattacken situativ zu induzieren. Über eine Venenverweilkanüle wurde bei 10 der 12 Patienten vor, während und nach dem Expositionstraining Blut entnommen. Aus den Proben wurde anschließend Kortisol und ACTH bestimmt.

Ergebnisse

Die Patienten hatten schon vor Beginn der Expositionstherapie Erwartungsängste, die Ängste stiegen bei Konfrontation mit der agoraphobischen Situation deutlich an. Ein signifikanter Anstieg von Stresshormonen während der Expositionstherapie (verglichen mit Baselinewerten) konnte aber nicht gezeigt werden. Es zeigte sich, dass die Ausschüttung von ACTH während des Expositionstrainings – gemessen als Fläche unter der Kurve (AUC) – positiv mit den erhöhten Angstwerten korrelierte. Die Analyse erfolgte unter Kontrolle des Baseline-CGI. Die Kortisolausschüttung zeigte sich hingegen unabhängig von der gleichzeitig gemessenen subjektiven Angst.

Die kognitive Verhaltenstherapie erwies sich als wirksam, der Therapieeffekt blieb auch 5 Monate nach Ende der Therapie bestehen.

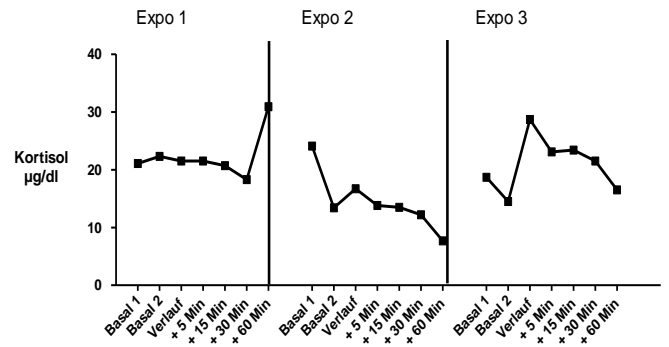
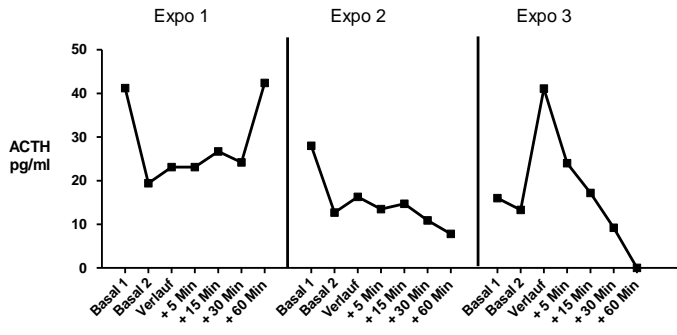
Diskussion

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass ACTH bei situativ induzierten Panikattacken stärker involviert ist als Kortisol.

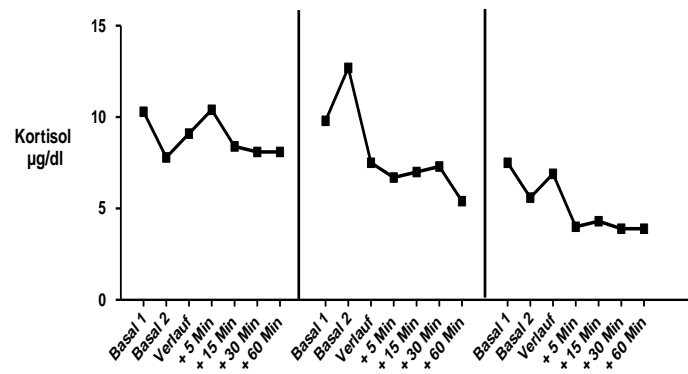
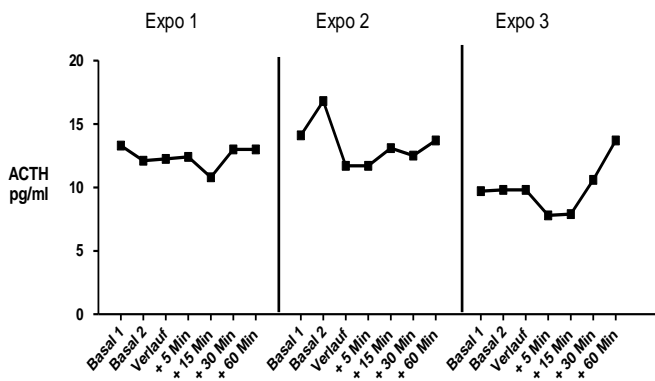
Der ausgebliebene Anstieg von Stresshormonen während der Panikattacke könnte durch eine spezifische Veränderung in der Stresshormonregulation bedingt sein, die verhindert, dass Patienten mit einer Panikstörung auf einen psychologischen Stressor adäquat mit einer Aktivierung der HPA-Achse reagieren können. Möglicherweise waren aber auch die Baselinewerte entsprechend der Erwartungsangst erhöht und haben so eine weitere Stresshormonauslenkung verhindert. Weitere Untersuchungen mit gesunden Kontrollen sind daher nötig, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können.

Anhang:
Hormonverlaufskurven der einzelnen Patienten

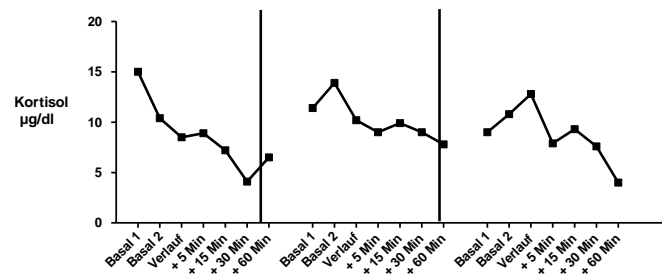
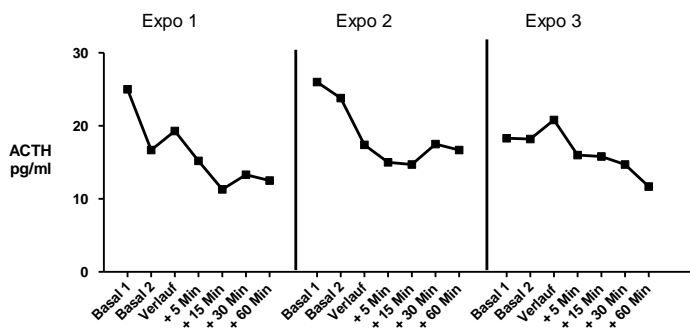
1. J.B., CGI: 4



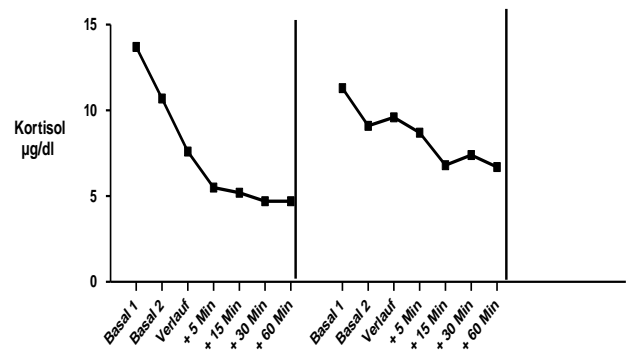
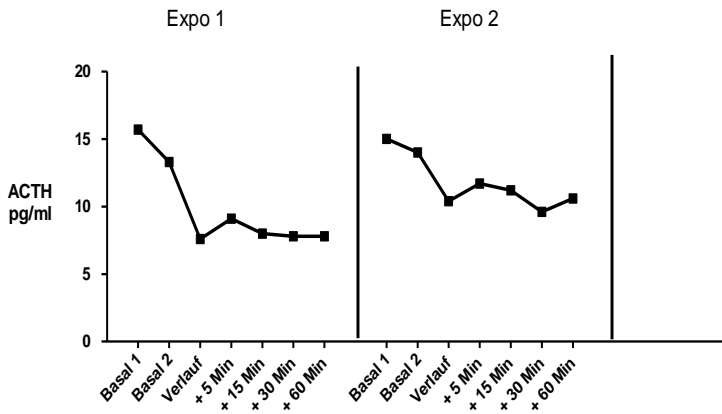
2. I.B., CGI: 5



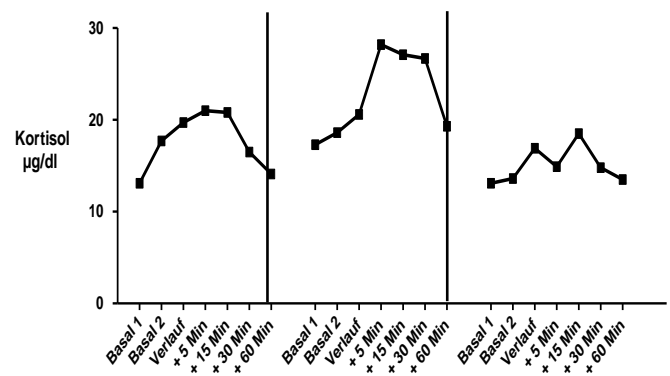
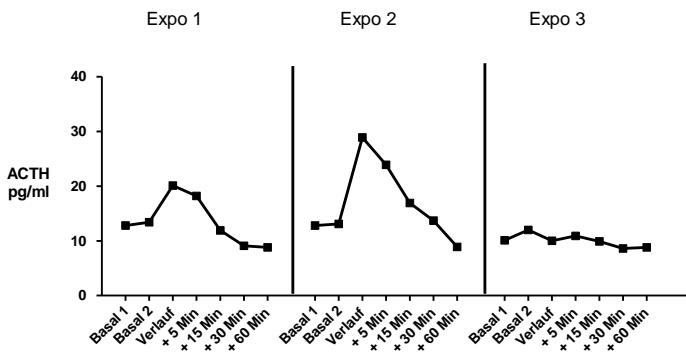
3. K.T., CGI: 5



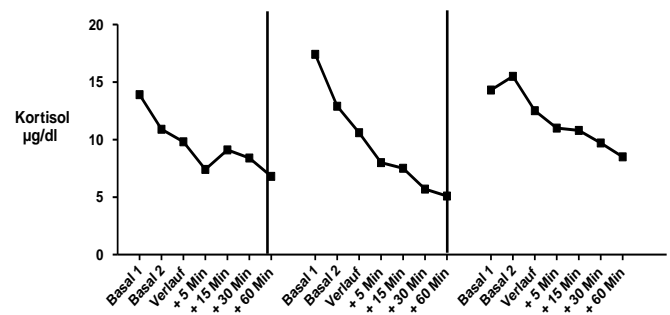
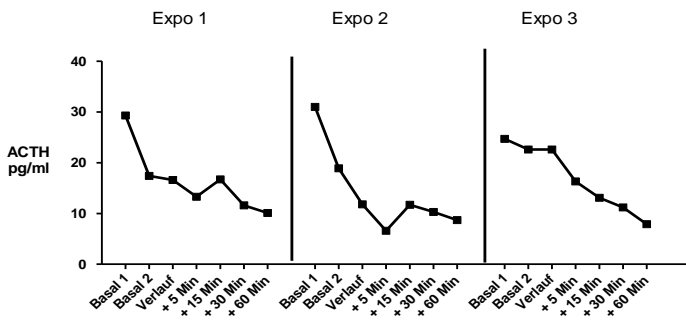
4. R.K., CGI: 5



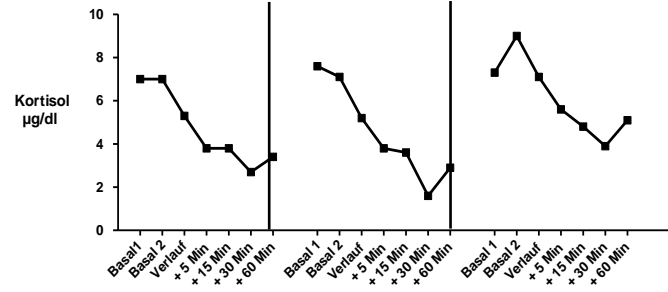
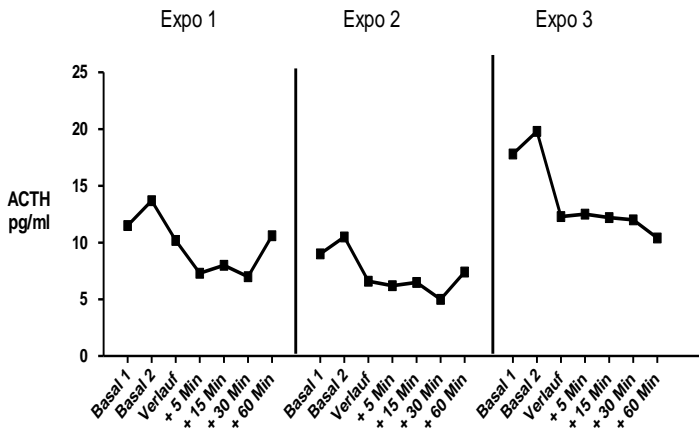
5. P.J., CGI: 4



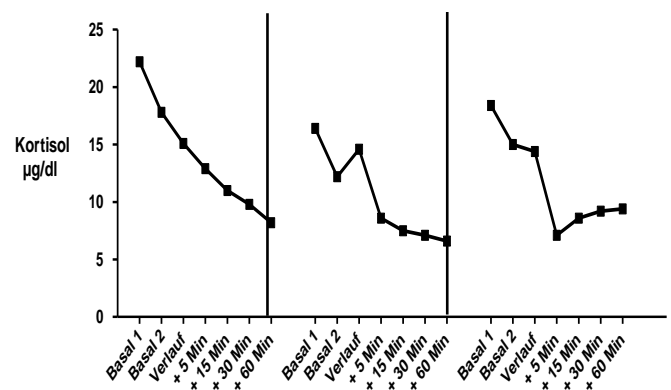
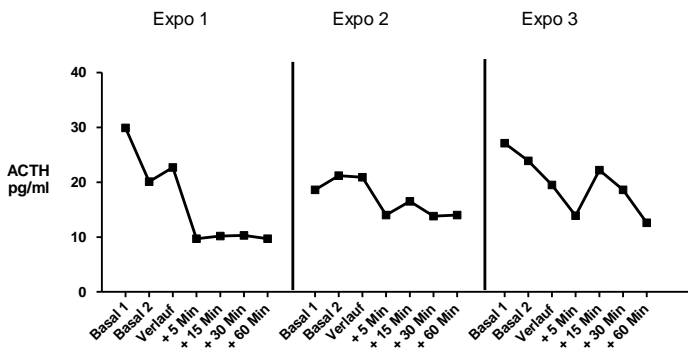
6. R.Z., CGI: 4



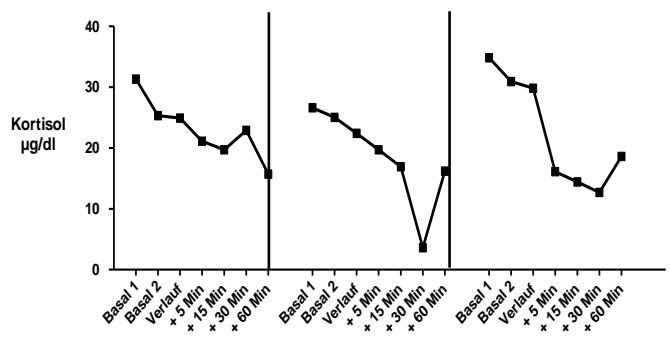
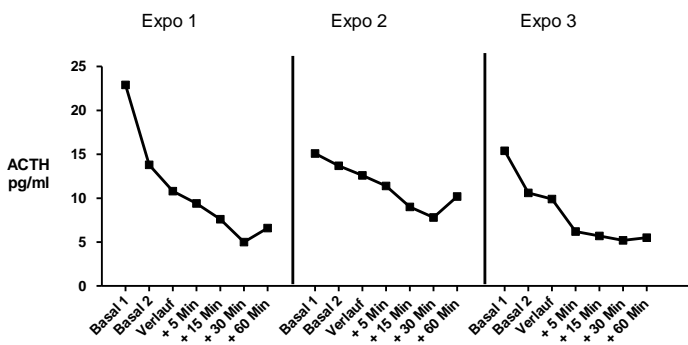
7. B.G., CGI: 6



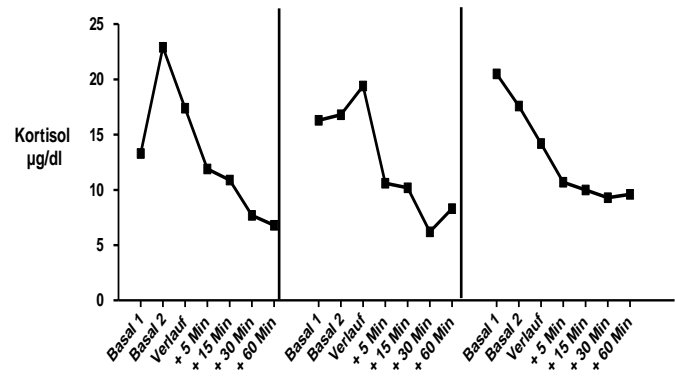
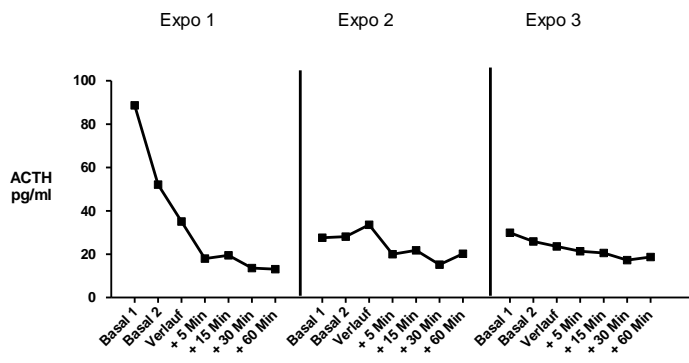
8. J.G., CGI: 5



9. F.P., CGI: 5



10. P.S., CGI: 4



7 Literaturverzeichnis

1. Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol. *Arch Gen Psychiatry* 1996;**53**(4):323-31.
2. Abelson JL, Nesse RM. Cholecystokinin-4 and panic. *Arch Gen Psychiatry* 1990;**47**(4):395.
3. Aguilera G. Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response. *Trends Endocrinol Metab* 1998;**9**(8):329-36.
4. APA. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington DC: American Psychiatric Press, 1980.
5. APA. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
6. Bandelow B. Angst- und Panikerkrankungen. Ätiologie-Diagnostik-Therapie: UNI-MED Science, 2006.
7. Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, et al. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 2002;**43**(4):269-78.
8. Bandelow B. Panik und Agoraphobie. Diagnose, Ursache und Behandlung. Wien New York: Springer-Verlag, 2001.
9. Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, et al. Salivary cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000a;**157**(3):454-6.
10. Bandelow B, Wedekind D, Sandvoss V, et al. Diurnal variation of cortisol in panic disorder. *Psychiatry Res* 2000b;**95**(3):245-50.
11. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000c;**33**(5):174-81
12. Bandelow B, Brunner E, Broocks A, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale in a clinical trial. *Psychiatry Res* 1998;**77**(1):43-9.
13. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;**10**(2):73-81.
14. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *Jama* 2000;**283**(19):2529-36.
15. Bassett JR, Marshall PM, Spillane R. The physiological measurement of acute stress (public speaking) in bank employees. *Int J Psychophysiol* 1987;**5**(4):265-73.
16. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;**56**(6):893-7.
17. Beck AT, Steer RA. Manual for the revised Beck Depression Inventory. The Psychological Corporation. San Antonio, TX, 1988.
18. Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory. The Psychological Corporation. San Antonio, TX, 1993.
19. Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gen Med* 2007;**4 Suppl B**:S178-93.
20. Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 2008;**19**(5):175-80.
21. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991;**48**(7):603-10.
22. Busse A, Plaumann M, Walter U. Stresstheoretische Modelle. Stress Ursachen, Erklärungsmodelle und präventive Ansätze: Springer Berlin Heidelberg, 2006: 63-77.

23. Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS. Endocrine and physiological changes during "spontaneous" panic attacks. *Psychoneuroendocrinology* 1987;**12**(5):321-31.
24. Cannon W. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. 2nd edn. New York: Appleton-Century-Crofts, 1929.
25. Capps L, Sigman M, Sena R, Henker B, Whalen C. Fear, anxiety and perceived control in children of agoraphobic parents. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;**37**(4):445-52.
26. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981;**38**(1):15-22.
27. Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C. The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985;**23**(1):35-44.
28. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005;**67**:259-84.
29. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;**332**(20):1351-62.
30. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama* 1992;**267**(9):1244-52.
31. Curtis GC, Cameron OG, Nesse RM. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1982;**139**(8):1043-6.
32. de Kloet E. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003;**37**(51-68).
33. de Kloet ER, Karst H, Joels M. Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Front Neuroendocrinol* 2008;**29**(2):268-72.
34. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 2004;**130**(3):355-91.
35. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 1987;**20**(2):97-105.
36. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev* 1990;**15**(2):71-100.
37. Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;**31**(11):2515-22.
38. Falloon IR, Boyd, J.L., McGill, C.W. Family care of schizophrenia. New York: Guilford, 1984.
39. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;**188**:305-12.
40. Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987;**144**(10):1320-3.
41. Gorman JM, Askanazi J, Liebowitz MR, et al. Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1984;**141**(7):857-61.
42. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;**157**(4):493-505.
43. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;**146**(2):148-61.
44. Gould R, Otto MW, Pollack, MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Reviews* 1995;**15**:819-844.
45. Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimaraes FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *An Acad Bras Cienc* 2005;**77**(3):477-91.

46. 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.
47. Ham P, Waters DB, Oliver MN. Treatment of panic disorder. *Am Fam Physician* 2005;**71**(4):733-9.
48. Hoffmann J. Evaluation der Gruppentherapie für Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie der Charité: Humboldt-Universität zu Berlin, 2005.
49. Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**(4):621-32.
50. 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. *Prog Brain Res* 1992;**93**:385-417.
51. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006;**63**(4):415-24.
52. 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.
53. 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. *Psychosom Med* 1997;**59**(1):42-50.
54. Lamberts SW, Verleun T, Oosterom R, de Jong F, Hackeng WH. Corticotropin-releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;**58**(2):298-303.
55. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996;**53**(2):159-68.
56. Margraf J, Schneider, S. Panik. Angstanfälle und ihre Behandlung (2. überarbeitete Auflage). Berlin: Springer, 1990.
57. Marks I. Fears, phobias and rituals. Panic, anxiety and their disorders. New York: Oxford University Press, 1987.
58. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;**47**(10):917-25.
59. Pitts FN, Jr., McClure JN, Jr. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967;**277**(25):1329-36
60. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998;**31**(3):160-8.
61. Rief W, Fichter, MM. Angststörungen. Psychiatrie und Psychotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2003: 1235-1282.
62. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;**143**(7):896-9.
63. Selye H. Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1953.
64. Smoller JW, Gardner-Schuster E, Covino J. The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;**148**(2):118-26.
65. Strohle A. [The neuroendocrinology of stress and the pathophysiology and therapy of depression and anxiety]. *Nervenarzt* 2003;**74**(3):279-91; quiz 292.
66. Strohle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003;**36 Suppl 3**:S207-14.

67. Strohle A, Holsboer F, Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;**22**(3):251-6.
68. Strohle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for an altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;**45**(3):321-6.
69. Strohle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K. Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;**155**(5):610-2.
70. Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 2006;**147**(12):5549-56.
71. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;**53**(4):865-71.
72. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, et al. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J Nerv Ment Dis* 1997;**185**(8):510-6.
73. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML. Amplitude modulation of a burstlike mode of cortisol secretion subserves the circadian glucocorticoid rhythm. *Am J Physiol* 1989;**257**(1 Pt 1):E6-14.
74. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem* 1983;**20** (Pt 6):329-35.
75. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm* 2000;**107**(7):831-7.
76. WHO. World Health Organisation. Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioral Disorders (including disorders of psychological development). Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation, 1991.
77. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception* 2009;**79**(1):15-23.
78. Woods SW, Charney DS, Goodman WK, Heninger GR. Carbon dioxide-induced anxiety. Behavioral, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;**45**(1):43-52.
79. Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks. Behavioral, physiologic, and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatry* 1987;**44**(4):365-75.
80. Woods SW, Charney DS, Silver JM, Krystal JH, Heninger GR. Behavioral, biochemical, and cardiovascular responses to the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in panic disorder. *Psychiatry Res* 1991;**36**(2):115-27.
81. Yehuda R, Golier JA, Halligan SL, Meaney M, Bierer LM. The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry* 2004;**161**(8):1397-403.
82. Yehuda R, Yang RK, Buchsbaum MS, Golier JA. Alterations in cortisol negative feedback inhibition as examined using the ACTH response to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 2006;**31**(4):447-51.
83. Zwanzger P, Deckert J. Anxiety disorders. Causes, clinical picture and treatment. *Nervenarzt* 2007;**78**(3):349-59; quiz 360.

Erklärung an Eides Statt

Ich, Luisa-Sophie Köster, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Stresshormonsystem bei situativ induzierten Panikattacken – Eine Untersuchung im Rahmen therapeutischer in-vivo Expositionen " 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

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

Publikationsliste

Köster L, Siegmund A, Ströhle A. Stress hormones during situationally induced panic attacks. *German J Psychiatry* 2008, 11: p8

Manuskript in Arbeit:

Siegmund A, Köster L, Meves AM, Plag J, Ströhle A. ACTH and Cortisol during in-vivo exposure in patients with panic disorder and agoraphobia.

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 auch meiner weiteren Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Anja Siegmund, die mir bei Fragen jeglicher Art immer zur Seite stand, die mir sehr geduldig eine Einführung in die Statistik gab und mich motivierte, meine Leistungen zu steigern und die Thematik möglichst intensiv zu durchdringen.

Großer Dank gilt auch meinen Eltern, Herrn Dr. Bernd Köster und Frau Sabine Köster. Sie haben mein Studium ermöglicht und auf vielfältigste Weise Anteil an dieser Arbeit.

Diese Dissertation ist meinem Großvater, Herrn Dr. med. Günther Westermann, gewidmet, der ihre Fertigstellung leider nicht mehr erleben konnte.