

# 1 Einleitung

## 1.1 Angst und Angststörungen

*„Angst gehört unvermeidlich zu unserem Leben. In immer neuen Abwandlungen begleitet sie uns von der Geburt bis zum Tode. Die Geschichte der Menschheit lässt immer neue Versuche erkennen, Angst zu bewältigen, zu vermindern, zu überwinden oder zu binden. Magie, Religion und Wissenschaft haben sich darum bemüht. Geborgenheit in Gott, hingebende Liebe, Erforschung der Naturgesetze oder weltentsagende Askese und philosophische Erkenntnisse heben zwar die Angst nicht auf, können aber helfen, sie zu ertragen und sie vielleicht für unsere Entwicklung fruchtbar zu machen. Es bleibt wohl eine unserer Illusionen, zu glauben, ein Leben ohne Angst leben zu können; sie gehört zu unserer Existenz und ist eine Spiegelung unserer Abhängigkeiten und unseres Wissens um unsere Sterblichkeit. Wir können nur versuchen, Gegenkräfte gegen sie zu entwickeln: Mut, Vertrauen, Erkenntnis, Macht, Hoffnung, Demut, Glaube und Liebe. Diese können uns helfen, Angst anzunehmen, uns mit ihr auseinanderzusetzen, sie immer wieder neu zu besiegen. Methoden, welche auch immer, die uns Angstfreiheit versprechen, sollten wir mit Skepsis betrachten; sie werden der Wirklichkeit menschlichen Seins nicht gerecht und erwecken illusorische Erwartungen.*

*Wenn nun auch Angst unausweichlich zu unserem Leben gehört, will das nicht heißen, dass wir uns dauernd ihrer bewusst wären. Doch ist sie gleichsam immer gegenwärtig und kann jeden Augenblick ins Bewusstsein treten, wenn sie innen oder außen durch ein Erlebnis konstellierte wird. Wir haben dann meist die Neigung, ihr auszuweichen, sie zu vermeiden, und wir haben mancherlei Techniken und Methoden entwickelt, sie zu verdrängen, sie zu betäuben, oder zu überspielen und zu leugnen. Aber wie der Tod nicht aufhört zu existieren, wenn wir nicht an ihn denken, so auch nicht die Angst.“ (Riemann, 1961)*

Angst ist ein in allen Kulturen und durch alle menschlichen Entwicklungsstufen (evolutionäre wie auch individuelle) hindurch bestehendes Phänomen. Sie tritt sowohl beim Menschen, als auch beim Tier auf, ist eine zum Überleben notwendige Erscheinung, ein evolutionsbiologischer Vorteil. Angst hilft dem Menschen, eventuell lebensbedrohliche Situationen als solche zu erkennen und stellt ihm die

neurophysiologischen Ressourcen zur Verfügung, sich diesen Situationen zu entziehen oder sie zu bewältigen. Angst ist somit für sich genommen ein nützliches Phänomen. Diese Form der Angst kann als physiologische Angst bezeichnet werden. Zum Problem wird Angst, wenn sie außer Kontrolle gerät, wenn sie das einer Situation angemessene Verhalten verhindert oder beeinträchtigt, oder wenn sie in Situationen auftritt, in denen sie nicht angebracht, nicht gerechtfertigt ist, für das Funktionieren des Individuums also einen Nachteil statt einen Vorteil darstellt. Diese Form der Angst kann pathologische Angst genannt werden. Angst ist nicht pathognomonisch für eine bestimmte psychische Erkrankung. Vielmehr kann sie als Symptom bei einer großen Anzahl von Erkrankungen auftreten, wie zum Beispiel bei depressiven Störungen, Schizophrenie oder Hypochondrie. Angst kann auch Folge einer körperlichen Erkrankung sein. So hat die Angst des Herzinfarktpatienten vor dem Sterben sicherlich keinen Krankheitswert.

Pathologische Angst ist schon in der Antike beschrieben worden. So schildert die griechische Dichterin Sappho in einem Gedicht mit den Zeilen *„Das hat mir starr gemacht das Herz in der Brust vor Schrecken... Ach, die Zunge ist mir gelähmt, ein zartes Feuer rieselt unter der Haut mir plötzlich... Und der Schweiß rinnt nieder an mir, das Zittern packt mich ganz... wenig fehlt, und in tiefer Ohnmacht schein' ich gestorben“* wohl am ehesten eine Panikattacke (Sappho um 600 v. Chr., nach Bandelow, 2001).

Bis in die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts hinein wurde das Auftreten pathologischer Angst als Teil der Melancholie betrachtet und durch die Humoralpathologie als das Aufsteigen von Dämpfen der schwarzen Galle (griech. *mélas chóle*) in das Gehirn erklärt, die dort Angst und geistige Verdunklung verursachen (Siegel, 1968). Über die Jahrhunderte entwickelte sich ein tiefer gehendes Verständnis von Angst, ihren Formen, ihren Ursachen, sowie der Existenz spezifischer Angsterkrankungen, wie sie schließlich auch Einzug in die internationalen medizinischen Klassifikationssysteme fanden. Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über die moderne Geschichte der Angsterkrankungen.

**Tabelle 1:** Historische Modelle von Angsterkrankungen (nach Bandelow, 2001)

<b>1832</b>	<b>„Nervous palpitations“ (Hope)</b>
<b>1848</b>	<b>Präkordialangst (Fleming)</b>
<b>1871</b>	<b>„Irritable Heart“ (da Costa): Panikattacken werden auf ein übererregtes Herz zurückgeführt</b>
<b>1872</b>	<b>Definition der Agoraphobie (Westphal)</b>
<b>1880</b>	<b>Neurasthenie (Beard): erhöhte Gemütsregbarkeit mit starker vegetativer Begleitreaktion</b>
<b>1895</b>	<b>Angstneurose (Freud): Abtrennung spezifischer Angsterkrankungen von der Neurasthenie</b>
<b>1920</b>	<b>Konditionierbarkeit von Angst (Watson und Rayner)</b>
<b>1938</b>	<b>operante Konditionierung (Skinner)</b>
<b>1951</b>	<b>psychische Erkrankungen sind auf frühkindliche Traumata zurückzuführen (Bowlby)</b>
<b>1958</b>	<b>Erklärung von Angsterkrankungen durch die Lernpsychologie (J. Wolpe) - Entwicklung der systematischen Desensibilisierung</b>
<b>1962</b>	<b>Therapie des „Paniksyndroms“ mit Imipramin (Klein &amp; Fink)</b>
<b>1964</b>	<b>Pharmakologische Dissektion von Panikstörung und generalisierter Angststörung (Klein)</b>
<b>1966</b>	<b>Abgrenzung verschiedener Phobien voneinander (Klein &amp; Marks)</b>
<b>1967</b>	<b>Natriumlaktat erzeugt bei Panikpatienten Panikattacken – Hinweis für biologische Ursachen von Angsterkrankungen (Pitts &amp; McClure)</b>
<b>1970</b>	<b>Serotonininjektionen heben im Tierexperiment die anxiolytische Wirkung von Benzodiazepinen auf (Wise et al. 1970);</b>
<b>1978</b>	<b>Einführung der Research Diagnostic Criteria (RDC, Spritzer et al.): Panikstörung als eigenständiges Krankheitsbild</b>
<b>1980</b>	<b>Einführung des Diagnostic and Statistical Manual for Mental Diseases DSM-III (APA 1980)</b>
<b>1994</b>	<b>Einführung des DSM-IV, weitgehende Übernahme dieser Einteilung der Angststörungen in die ICD-10-Klassifikation der WHO Kapitel V (Internationale Klassifikation psychischer Störungen)</b>

Wie oben beschrieben, erfolgte 1978 mit der Einführung der Research Diagnostic Criteria (RDC) zum ersten Mal eine systematische Kategorisierung von Angststörungen, die schließlich in die zur Zeit allgemein anerkannten Einteilungen nach DSM-IV und ICD-10 eingingen. Diese Einteilungen sollen hier zum besseren Verständnis kurz dargestellt werden.

**Tabelle 2:** Unterteilung der Angststörungen nach DSM-IV (APA, 1994)

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

Hierbei wird als *Panikattacke* eine plötzlich einsetzende, abgrenzbare Episode ausgeprägter Angst, Sorge oder Schreckens bezeichnet, die häufig mit dem Gefühl drohenden Unheils einhergeht und zusätzlich durch das Auftreten bestimmter vegetativer beziehungsweise somatischer Symptome definiert ist. Auf die genauere Symptomatologie von Panikattacken soll weiter unten eingegangen werden.

Als *Agoraphobie* wird die Angst vor öffentlichen Plätzen, Menschenansammlungen, geschlossenen Räumen oder generell Situationen bezeichnet, in denen eine Flucht schwer möglich oder peinlich wäre, oder in denen im Falle einer auftretenden Panikattacke oder panikartiger Symptome keine Hilfe zu erwarten wäre. Die Angst vor diesen Situationen führt zu deren Vermeidung.

Unter einer *Panikstörung* versteht man das wiederholte, unerwartete Auftreten von Panikattacken, verbunden mit einer Erwartungsangst. Sie kann mit oder ohne Agoraphobie auftreten.

Als *spezifische Phobie* wird eine klinisch relevante Angst bei Konfrontation mit einem bestimmten gefürchteten Objekt oder einer bestimmten Situation bezeichnet. Auch hierbei entwickelt sich häufig ein Vermeidungsverhalten. Die spezifischen Phobien werden unterteilt in Tierphobien, Umweltphobien (zum Beispiel vor Wasser oder Höhen), Blut-Spritzen-Verletzungsphobien und situative Phobien (zum Beispiel beim Fliegen, in engen Räumen, beim Autofahren).

Der Begriff der *sozialen Phobie* beschreibt eine klinisch bedeutsame, d.h. den Betroffenen in seiner Funktionalität einschränkende Angst vor sozialen oder Leistungssituationen, in denen er sich blamieren könnte. Die Konfrontation mit dieser Situation ruft eine unmittelbare Angstreaktion hervor, die auch die Ausmaße einer Panikattacke annehmen kann. Die Situation wird folglich entweder vermieden oder unter starker Angst ertragen.

Hauptmerkmale der *generalisierten Angststörung* sind ausgeprägte, schwer zu kontrollierende Ängste und Sorgen in Bezug auf eine Reihe von Ereignissen oder Tätigkeiten. Diese Ängste und Sorgen müssen über mindestens sechs Monate an der Mehrzahl der Tage bestehen, sowie von körperlichen oder Allgemeinsymptomen wie Ruhelosigkeit, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelverspannungen oder Schlafproblemen begleitet sein. Inhalt der Ängste und Sorgen darf definitionsgemäß nicht der einer anderen Angststörung sein (wie zum Beispiel Angst vor Panikattacken oder sozialen Situationen).

Anders als nach ICD-10, zählen nach DSM-IV die Zwangsstörung, die posttraumatische Belastungsstörung und die akute Belastungsstörung ebenfalls zu den Angststörungen. Auf die Symptomatik dieser Störungen soll hier aber nicht genauer eingegangen werden, da sie nicht zu den Angststörungen im engeren Sinne zu zählen sind. Tabelle 3 stellt die ICD-10-Einteilung der Angststörungen dar.

**Tabelle 3:** Unterteilung der Angststörungen nach ICD-10 (WHO, 1994a)

F40.0	Agoraphobie ohne Panikstörung
F40.01	Agoraphobie mit Panikstörung
F40.1	Soziale Phobie
F40.2	Spezifische (isolierte) Phobie
F41.0	Panikstörung
F41.1	Generalisierte Angststörung
F41.2	Angst und Depression, gemischt
F41.3	Andere gemischte Angststörungen

Die Diagnose *Angst und depressive Störung, gemischt* beschreibt das gleichzeitige Auftreten der Symptome der generalisierten Angststörung und depressiver Symptome.

## 1.2 Epidemiologie der Angststörungen

Die Angststörungen gehören zu den am weitesten verbreiteten psychischen Erkrankungen. Sie treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer Lebenszeitprävalenz von je nach Studie zwischen ca. 15-25% auf (Kessler et al., 1994; Regier et al., 1998). Zu erwähnen ist, dass in beiden Studien die Kriterien nach DSM-III angewandt wurden. Zum Vergleich sind in Tabelle 4 neben den Prävalenzen der Angststörungen auch die der affektiven Störungen sowie der Substanzabhängigkeit angegeben.

**Tabelle 4:** Lebenszeit- und Ein-Jahres-Prävalenz von Angststörungen, affektiven Störungen und Substanzabhängigkeit in Prozent, in Klammern die Standardabweichung (nach Regier et al., 1998)

Störung	Lebenszeitprävalenz	Ein-Jahres-Prävalenz
Irgendeine Angststörung	14,6 (0,4)	12,6 (0,3)
Einfache Phobie	10,1 (0,3)	9,1 (0,3)
Soziale Phobie	2,8 (0,2)	4,2 (0,2)
Agoraphobie (mit/ohne Panikstörung)	5,2 (0,2)	5,8 (0,2)
Panikstörung ohne Agoraphobie	1,6 (0,1)	1,3 (0,1)

<i>Panikstörung (mit/ohne Agoraphobie)</i>	2,1	0,9
<i>Irgendeine affektive Störung</i>	8,3 (0,3)	9,5 (0,3)
<i>Irgendeine Substanzabhängigkeit</i>	16,7 (0,4)	9,5 (0,3)

Auffällig an diesen Zahlen ist, dass, anders als im öffentlichen Bewusstsein wahrgenommen, die Angststörungen nach den Abhängigkeitserkrankungen die größte Gruppe der psychischen Erkrankungen darstellt.

### **1.3 Komorbidität von Angststörungen**

Wie in Tabelle 5 dargestellt, bestehen erhebliche Komorbiditäten von Angsterkrankungen mit anderen psychischen Erkrankungen sowie von Angsterkrankungen untereinander. Besonders eindrücklich ist sicherlich die hohe Komorbidität von Angsterkrankungen mit affektiven Störungen sowie Substanzmissbrauch.

**Tabelle 5:** Komorbidität von Angststörungen mit anderen psychischen Störungen sowie untereinander in Prozent (nach Magee et al., 1996)

	<i>Agoraphobie</i>	<i>Einfache Phobie</i>	<i>Soziale Phobie</i>
<i>Major Depression</i>	45,9	42,3	37,2
<i>Dysthymie</i>	16,0	15,8	14,6
<i>Manie</i>	8,6	8,0	5,1
<i>Generalisierte Angststörung</i>	19,8	16,0	13,3
<i>Agoraphobie</i>	-	27,0	23,3
<i>Einfache Phobie</i>	45,6	-	37,6
<i>Soziale Phobie</i>	46,5	44,5	-
<i>Panikstörung</i>	21,6	14,8	10,9
<i>Panikattacken</i>	35,8	27,0	20,7
<i>PTSD</i>	22,6	19,7	15,8
<i>Substanzmissbrauch</i>	36,3	39,4	39,6
<i>Irgendeine andere psychische Störung</i>	87,6	83,4	81,0

## **1.4 Panikattacken und Panikstörung**

Eine *Panikattacke* ist keine nach ICD-10 oder DSM-IV codierbare Störung. Codiert wird die spezifische Diagnose, innerhalb der die Panikattacken auftreten (zum Beispiel Agoraphobie mit Panikstörung). Wie bereits erwähnt, versteht man unter einer Panikattacke eine klar abgrenzbare Episode intensiver Angst und Unbehagens. Sie tritt paroxysmal auf und erreicht in der Regel innerhalb von 10 Minuten einen Höhepunkt. Zusätzlich zur Angst müssen mindestens vier der nachfolgenden Symptome auftreten (APA, 1994):

1. Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag
2. Schwitzen
3. Zittern oder Beben
4. Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
5. Erstickungsgefühle
6. Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
7. Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
8. Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein
9. Derealisation (Gefühl der Unwirklichkeit) oder Depersonalisation (sich losgelöst fühlen)
10. Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
11. Angst, zu sterben
12. Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle)
13. Hitzewallungen oder Kälteschauer

Tabelle 6 stellt die Häufigkeit des tatsächlichen Auftretens dieser Symptome im Rahmen einer Panikattacke dar.



**Tabelle 6:** Häufigkeit der Symptome bei Panikattacken (Aronson und Logue, 1988)

<b>Symptom</b>	<b>Häufigkeit in %</b>
<i>Panikartige oder Todesangst</i>	87
<i>Nervosität</i>	85
<i>Herzrasen</i>	85
<i>Schwindel</i>	83
<i>Schwitzen</i>	83
<i>Herzklopfen</i>	80
<i>Hyperventilation</i>	76
<i>Derealisation</i>	74
<i>Zittern</i>	74
<i>Luftnot</i>	72
<i>Ohnmachtsgefühl</i>	70
<i>Angst, verrückt zu werden</i>	70
<i>Angst, zu sterben</i>	67
<i>Depressive Gedanken</i>	67
<i>Hitzewallungen</i>	65
<i>Denkblockade</i>	63
<i>Reizbarkeit</i>	61
<i>Unregelmäßiger Herzschlag</i>	59
<i>Parästhesien</i>	59
<i>Schwächegefühl</i>	57
<i>Schluckstörung</i>	57
<i>Engegefühl im Hals</i>	54
<i>„Kloß im Hals“</i>	54
<i>Brustschmerzen</i>	54

Hauptmerkmal der *Panikstörung* ist das wiederholte Auftreten unerwarteter Panikattacken ohne spezifischen situativen Auslöser. Die Attacken treten „wie aus heiterem Himmel“ auf. Personen mit Panikstörung können auch situationsgebundene Panikattacken erleiden, zur Diagnosestellung müssen aber auch unerwartete Attacken aufgetreten sein. Gekoppelt ist das Auftreten von Panikattacken an eine

anhaltende Besorgnis, weitere Attacken zu erleiden (Erwartungsangst). Die Attacken dürfen bei der Diagnose Panikstörung nicht auf direkte körperliche Wirkung einer Substanz (zum Beispiel Koffein) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (zum Beispiel Hyperthyreose) zurückzuführen und nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (zum Beispiel spezifische oder soziale Phobie). Frequenz und Schwere der Panikattacken können stark variieren. Viele der Patienten mit Panikstörung schreiben die auftretenden Symptome einer körperlichen Erkrankung wie zum Beispiel einem Herzinfarkt zu und stellen sich nicht selten wiederholt zur medizinisch-diagnostischen Abklärung vor. Häufig führt die Erwartungsangst vor weiteren Attacken auch zu Vermeidungsverhalten, dass die Kriterien von Agoraphobie erfüllen kann (dann ist Agoraphobie mit Panikstörung zu diagnostizieren). Menschen, die an einer Panikstörung leiden, neigen oft dazu, zu katastrophalisieren: Leichte körperliche Symptome werden mitunter als lebensbedrohlich empfunden, es kann große Angst vor medizinischen Routineeingriffen bestehen.

50-65% der Patienten mit einer Panikstörung leiden zum selben Zeitpunkt zusätzlich an einer Major Depression nach DSM-IV, wobei bei einem Drittel die Depression der Panikstörung vorausgeht und bei zwei Dritteln die Depression zur selben Zeit oder später auftritt. Panikstörung ohne Agoraphobie wird bei Frauen doppelt so häufig, Panikstörung mit Agoraphobie dreimal so häufig diagnostiziert wie bei Männern (APA, 1994)

## ***1.5 Ätiologie der Panikstörung***

Für die Entstehung der Panikstörung muss eine multifaktorielle Pathogenese angenommen werden. Genetische, neurobiologische und neuroanatomische Aspekte sollten hierbei genauso berücksichtigt werden wie lerntheoretische und tiefenpsychologische Modelle. Zusammenfassend kann die Entstehung der Panikstörung nach dem Stress-Vulnerabilitätsmodell erklärt werden. Unterschiedlichste Faktoren führen zu einer erhöhten „Anfälligkeit“ oder Prädisposition, akute Belastungsfaktoren dann zum Auslösen der Störung. Die Prädisposition für das Auftreten einer Panikstörung kann wiederum ererbt oder erworben sein. Die genetische Prädisposition wurde in zahlreichen Studien belegt (Horwath et al., 1997; Skre et al., 1993; Weissman et al., 2000). Aber auch frühkindliche Trennungserlebnisse oder andere Traumatisierungen erhöhen das

Risiko, an einer Panikstörung zu erkranken (Bandelow et al., 2001; Bandelow et al., 2002a; Roy-Byrne et al., 1986a; Tweed et al., 1989). So zeigte zum Beispiel eine große britische Studie, dass die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Agoraphobie mit Panikstörung zu erkranken, auf das Vierfache erhöht ist, wenn sich die Eltern vor Vollendung des zehnten Lebensjahres des Kindes trennen und auf das Zehnfache, wenn die Mutter vor Vollendung des zehnten Lebensjahres stirbt (Tweed et al., 1989). Interessanterweise scheint kein signifikanter Zusammenhang mit dem Tod des Vaters zu bestehen. Im Tierversuch konnte nach systematischer Vernachlässigung durch die Mutter in der Kindheit bei Primaten nicht nur ein ängstlicheres Verhalten im Erwachsenenalter, sondern auch eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) mit dauerhaft erhöhten CRH-Werten im Liquor (Coplan et al., 1996) und eine Störung des serotonergen und noradrenergen Systems im Sinne einer Übererregbarkeit nachgewiesen werden (Rosenblum et al., 1994).

Bei Patienten mit Panikstörung ist eine selektive Wahrnehmung für bestimmte körperliche Sensationen im Sinne einer interozeptiven Konditionierung gegeben. Die zentrale „Risiko-Bewertung“ wahrgenommener Reize ist bei diesen Patienten übermäßig aktiv, was zum Auslösen eines „Fehlalarms“ führen kann (Klein, 1993). Eine vollkommen normale körperliche Reaktion, wie etwa die Beschleunigung des Pulses, wird als ein mitunter lebensbedrohliches Ereignis empfunden. Dieser „psychophysiologische Teufelskreis“ (Bandelow, 2003) kann dann innerhalb von Sekunden zu einer Panikattacke führen.

Neuroanatomisch laufen diese Prozesse nach einem Modell von Gorman und Mitarbeitern im so genannten „Angstnetzwerk“ ab, bestehend aus den Nuclei centralis und lateralis der Amygdala, Hirnstamm, Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus, Locus coeruleus, periaquäduktalem Grau und medialem präfrontalem Kortex (Gorman et al., 2000; Gorman et al., 1989). Hierbei wird angenommen, dass der sensorische Reiz für eine konditionierte Angstreaktion über den anterioren Thalamus erst zum Nucleus lateralis und dann zum Nucleus centralis der Amygdala weitergeleitet wird. Der Amygdala wird eine entscheidende Rolle bei der Angstmodulation durch Konditionierungsphänomene zugeschrieben. Sie dient als Koordinierungsstelle für die autonome und behaviorale Reaktion während einer Panikattacke, eine Theorie, die auch von Davis und Mitarbeitern unterstrichen wird

(Davis, 1992). Von der Amygdala aus läuft eine Reihe von Projektionen in verschiedene andere Kerngebiete. Über eine dieser Projektionen wird der Hirnstamm aktiviert, was unter anderem zur Beschleunigung der Atmung führt. Eine weitere Projektion zum Nucleus lateralis des Hypothalamus wird für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems verantwortlich gemacht, während auf anderem Wege der Locus coeruleus stimuliert wird, was wiederum in einer erhöhten Noradrenalin-Ausschüttung und unter anderem einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz resultiert. Eine direkte Aktivierung des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus durch Projektionen der Amygdala bewirkt nach diesem Modell die Aktivierung des Stresshormonsystems. Projektionen zum periaquäduktalem Grau werden für Abwehrverhalten, Bewegungsstarre („*postural freezing*“) und weitere angstspezifische Verhaltensweisen verantwortlich gemacht. Im limbischen System scheint die Entstehung antizipatorischer Angst abzulaufen, eventuelles Vermeidungsverhalten geht mit einer präfrontalen kortikalen Aktivierung einher.

Wichtiger Bestandteil dieses Modells ist die wechselseitige Beeinflussung seiner Komponenten. So gibt es neben den beschriebenen Projektionen noch zahlreiche andere, zum Teil gegenläufige Verbindungen. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Verschaltung zwischen Amygdala und Hirnstamm. So bewirkt zum Beispiel nicht nur wie oben dargestellt die Aktivierung der Amygdala eine Aktivierung der Atmung, sondern auch die Wahrnehmung einer beschleunigten Atmung über Kortex und Thalamus wiederum eine Aktivierung der Amygdala. Die Atemkontrollzentren im Hirnstamm scheinen bei Panikpatienten besonders empfindlich auf erhöhte CO<sub>2</sub>-Werte im Sinne eines „falschen Erstickungs-Alarms“ (Klein, 1993) zu reagieren. Man kann also nicht sagen, dass eine Panikattacke an einem singulären Ort des „Angstnetzwerks“ entsteht. Es scheint eher ein gestörtes Zusammenspiel dieser Zentren zu sein, das das Auftreten einer Panikattacke ermöglicht. Störungen einer Komponente werden durch die komplexe Verschaltung im Sinne eines „Teufelskreises“ potenziert. Zusammenfassend scheint bei der Panikstörung eine Übererregbarkeit des gesamten „Angstnetzwerkes“ vorzuliegen.

Aus neurobiologischer Sicht gibt es Hinweise auf eine Reihe von Veränderungen bei Panikpatienten. So weisen Untersuchungen unter anderem auf eine Hypersensitivität präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren im Locus coeruleus im Sinne einer noradrenergen Überfunktion hin (Charney et al., 1992). Näheres hierzu im Kapitel 1.6.2

*pharmakologische Provokationsverfahren.* Außerdem scheint bei Patienten mit Panikstörung eine veränderte Aktivität der HPA-Achse mit erhöhten basalen Cortisolwerten und eine Entkopplung der Cortisol- von der ACTH-Ausschüttung im Rahmen induzierter Panikattacken vorzuliegen. (Brambilla et al., 1992; Ströhle, 2003a; Wedekind et al., 2000). Weitere Details dieser Veränderungen werden in Kapitel 5.5 erläutert. Sullivan beschreibt das Entstehen von Panikattacken als mögliche Folge einer gegenseitigen Steigerung der neuronalen Aktivität des Locus coeruleus und der hypothalamischen CRH-produzierenden Neuronen (Sullivan et al., 1999). Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4), eine Substanz, die zur experimentellen Provokation von Panikattacken verwendet wird (weiteres s. Kapitel 1.6.2), verstärkt die ACTH-Sekretion, während zum Beispiel das atriale natriuretische Peptid (ANP) die ACTH-Sekretion hemmt und anxiolytisch wirkt (Gutkowska et al., 1997; Ströhle et al., 2001). Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit Panikstörung eine CCK-4-Hypersensitivität haben (Bradwejn et al., 1991b).

Die Hauptkerngebiete des noradrenergen und serotonergen Systems, der Locus coeruleus und der Nucleus raphe, sind durch serotonerge Projektionsfasern eng miteinander verbunden. Jede Veränderung des serotonergen hat Einflüsse auf den noradrenergen Gehirnstoffwechsel. Es gibt Hinweise für eine postsynaptische Serotoninhypersensibilität (5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor) und präsynaptische -hyposensibilität (5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor) bei Panikpatienten (Broocks et al., 2000), eine Hypothese, die auch durch die Beobachtung des biphasischen Effektes bei der Gabe von selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren unterstützt wird (s. auch Kapitel 1.6.2). Die dargestellten Zusammenhänge machen deutlich, wie viele verschiedene Neurotransmittersysteme an der Entstehung von Panikattacken beteiligt sind und wie komplex die gegenseitige Beeinflussung dieser Systeme ist.

## **1.6 Die experimentelle Provokation von Panikattacken**

Bei der standardisierten Untersuchung von spontan auftretenden Panikattacken ergibt sich eine Reihe von Problemen. Es liegt im Wesen einer Panikattacke, dass sie unerwartet und ohne spezifischen situativen Auslöser auftritt. Außerdem unterscheiden sich spontan auftretende Panikattacken hinsichtlich ihrer Dauer und Intensität auch innerhalb eines Individuums von Mal zu Mal mitunter erheblich.

Die experimentelle Provokation von Panikattacken, zum Beispiel durch pharmakologische Intervention, stellt eine einzigartige Möglichkeit zur standardisierten experimentellen Untersuchung der Symptomatik und deren Beeinflussungsmöglichkeiten beim Menschen dar (Ströhle, 2003b). Die bestehenden Verfahren zur experimentellen Provokation von Panikattacken lassen sich im Wesentlichen in zwei Gruppen zusammenfassen: die sog. respiratorischen und die pharmakologischen Provokationsverfahren.

### **1.6.1 Respiratorische Provokationsverfahren**

Die respiratorischen Provokationsverfahren führen über Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes zu einer Stimulation medullärer Chemorezeptoren, die an der Regulation der Atmung beteiligt sind (Ströhle, 2003b). Folglich kommt es zu einer zentralen Stimulation der Atmung. Zu diesen Verfahren zählen die Laktat-Infusion, sowie die forcierte Kohlendioxid-Inhalation. Die Panikattacken auslösende Wirkung der Infusion einer 0,5molaren Natrium-Laktat-Lösung bei Patienten mit Angsterkrankung wurde bereits 1967 beschrieben (Pitts und McClure, 1967). Bei gesunden Probanden lassen sich mittels Laktat-Infusion Panikattacken nicht zuverlässig auslösen. Eine ähnliche Wirkung hat die forcierte Inhalation von 5%igem CO<sub>2</sub>, die in einer Studie bei 39 % der 31 untersuchten Patienten mit Panikstörung, aber nur bei einem von 13 gesunden Kontrollprobanden eine Panikattacke auslöste (Gorman et al., 1988). Um eine höhere Zuverlässigkeit bei der Provokation zu erreichen, wurde in anderen Studien 35%iges CO<sub>2</sub> gegeben. Die Anzahl der durch diese Methode provozierten Panikattacken ist zwar größer als bei Anwendung 5%igen Kohlendioxids, pharmakologische Verfahren scheinen aber eine noch größere Zuverlässigkeit aufzuweisen (Bradwejn und Koszycki, 1991a). Neuere Untersuchungen legen Hinweise für eine genetische Grundlage der CO<sub>2</sub>-Hypersensitivität von Patienten mit Panikstörung nahe (Perna et al., 1996). Die respiratorischen Provokationsverfahren scheinen vor allem einen Einfluss auf die körperliche Angstsymptomatik (Atmung, Blutdruck, Herzfrequenz) zu haben.

### **1.6.2 Pharmakologische Provokationsverfahren**

Die üblicherweise verwendeten pharmakologischen Provokationsverfahren führen im Wesentlichen zu einer Aktivierung des Stresshormonsystems. Zu ihnen zählen unter anderem Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4), der Serotonin-Agonist m-

Chlorphenylpiperazin (mCPP), Fenfluramin, der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Antagonist Yohimbin und Koffein.

CCK-4 ist die einzige dieser Substanzen, die nicht nur das Stresshormonsystem sondern auch zentral die Atmung stimuliert und somit eine Zwischenstellung zwischen den respiratorischen und pharmakologischen Provokationsverfahren einnimmt (Ströhle, 2003b; Ströhle et al., 2000). Die intravenöse Gabe von 50  $\mu$ g CCK-4 erzeugte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie bei 100 % der Patienten mit Panikstörung und 47 % der gesunden Kontrollprobanden eine Panikattacke. Nach Gabe von 25  $\mu$ g CCK-4 trat bei 91 % der Patienten mit Panikstörung und 17 % der gesunden Kontrollprobanden eine Panikattacke auf. Die Dauer der aufgetretenen Symptome sowie die Zeitspanne bis zu ihrem Auftreten waren dabei von der verwendeten Dosis abhängig: Bei gesunden Kontrollprobanden traten die Symptome nach Gabe von 50  $\mu$ g CCK-4 im Schnitt nach ca. 21,5 Sekunden auf und dauerten knapp sechs Minuten an, bei Gabe von 25  $\mu$ g traten die Symptome nach durchschnittlich 29,5 Sekunden auf und dauerten ca. drei Minuten an (Bradwejn et al., 1991b). Die mit CCK-4 ausgelösten Angstsymptome sind sowohl psychischer, als auch körperlicher Natur und gleichen weitgehend denen einer spontan auftretenden Panikattacke (Bradwejn et al., 1990; de Montigny, 1989; Goetz et al., 1996).

Noradrenerge (Yohimbin) und serotonerge (mCPP und Fenfluramin) Substanzen lösen eher diffuse Angst aus, körperliche Symptome werden weniger beeinflusst. Die orale Gabe des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Antagonisten Yohimbin löst bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Probanden vermehrt Angst und Panikattacken aus (Charney et al., 1984), die Gabe des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten Clonidin wirkte hingegen zumindest bei einigen Probanden antipanisch (Coplan et al., 1992). Patienten mit Panikstörung scheinen also eine erhöhte noradrenerge neuronale Aktivität zu besitzen (Charney et al., 1992). Oral verabreicht, führt der Serotonin-Agonist mCPP bei Patienten mit Panikstörung, nicht jedoch bei gesunden Kontrollprobanden zu Angst (Charney et al., 1992; Kahn et al., 1988), was als ein Hinweis für eine postsynaptische Serotoninrezeptor-Hypersensibilität bei Patienten mit Panikstörung gewertet werden kann, die auch die Verstärkung der Angstsymptomatik bei zu schneller SSRI-Aufdosierung erklären würde. Die Gabe von

Fenfluramin, das die präsynaptische Ausschüttung von Serotonin fördert, führt bei Patienten mit Panikstörung ebenfalls deutlich häufiger zu Panikattacken als bei gesunden Kontrollprobanden (Targum und Marshall, 1989).

Auch durch Koffeingabe lassen sich Panikattacken experimentell auslösen, wobei über den zugrunde liegenden Mechanismus verschiedene Theorien bestehen: Einerseits führt die Gabe von Koffein zu erhöhten Laktatspiegeln, andererseits blockiert es zentrale Adenosin-Rezeptoren, was zu einer sekundären Aktivierung des Locus coeruleus führt (Boulenger et al., 1982; Youngstedt et al., 1998).

## **1.7 Therapie der Panikstörung**

Die Therapie der Panikstörung basiert im Wesentlichen auf folgenden Methoden: Pharmakotherapie, Psychoedukation, Psychotherapie und Entspannungstechniken. Diese Therapieformen sollen hier dargestellt und im Anschluss in ihrer Wirksamkeit verglichen werden.

### **1.7.1 Pharmakotherapie der Panikstörung**

In Deutschland sind derzeit zur Dauerbehandlung der Panikstörung lediglich fünf Medikamente zugelassen: die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) Citalopram, Escitalopram und Paroxetin, das trizyklische Antidepressivum Clomipramin und der dual wirkende Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI) Venlafaxin. Clomipramin wurde in Deutschland als erstes Medikament für die Indikation Panikstörung zugelassen. Paroxetin und Citalopram wirken signifikant besser als Placebo und ebenso gut wie Clomipramin (Lecrubier et al., 1997; Wade et al., 1997). Wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils sind die SSRIs Paroxetin und Citalopram dem Trizyklikum Clomipramin in der Behandlung von Panikstörungen allerdings vorzuziehen und gelten zusammen mit Venlafaxin (Katzman, 2004) als Mittel der ersten Wahl für diese Indikation. Die meisten der übrigen SSRIs (Fluvoxamin, Fluoxetin und Sertralin) und trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitryptilin) sind ebenfalls bei Panikstörung wirksam, für diese Indikation in Deutschland momentan aber nicht zugelassen. Imipramin galt lange Zeit als Mittel der Wahl zur Behandlung der Panikstörung. In vielen Panikstudien wurde es als Referenzmedikament eingesetzt, es gehört zu den bei dieser Indikation am besten



untersuchten Medikamenten. Seine Wirksamkeit wurde vielleicht am eindrucklichsten in einer 1168 Patienten umfassenden, randomisierten Doppelt-Blind-Studie nachgewiesen (CNCPS, 1992). Die gleichwertige Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva und SSRIs wird durch eine große Meta-Analyse belegt (Bakker et al., 2002). Die Studienlage zur Wirksamkeit von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hs) ist nicht eindeutig. Der irreversible MAO-H Phenzazin scheint bei Panikstörung mindestens so wirksam zu sein wie Trizyklika (Lydiard, 1995), ist wegen der möglichen schweren Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einzuhaltenden Diätvorschriften aber sicher nicht Mittel der ersten Wahl. Die Wirksamkeit des reversiblen, nebenwirkungsärmeren MAO-H Moclobemid ist umstritten: Eine Studie bescheinigt dem Medikament ebenso gute Wirkung wie Clomipramin (Krüger und Dahl, 1999) eine weitere stellt es in der Wirksamkeit mit Fluoxetin gleich (Tiller et al., 1999). Eine andere Studie aus dem selben Jahr beschreibt Moclobemid als nicht wirksamer als Placebo (Loerch et al., 1999). Es scheint für Moclobemid also keine placebokontrollierte Studie mit Wirksamkeitsnachweis zu geben. Die Wirksamkeit von Antiepileptika wie Gabapentin, Valproat und Carbamazepin bei Panikstörung wurde in Pilotstudien untersucht. Eine Studie von Keck und Mitarbeitern legt einen antipanischen Effekt von Valproat nahe (Keck et al., 1993a), zur Wirksamkeit von Carbamazepin liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor (Keck et al., 1993b; Uhde et al., 1988). Auch zur Wirksamkeit neuerer Antidepressiva wie Reboxetin und Mirtazapin bei Panikstörung liegen erst wenige Untersuchungen vor. Die Wirksamkeit von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, konnte in einer kontrollierten Studie nachgewiesen werden (Versiani et al., 2002). Reboxetin kann als Alternative zu SSRIs bei Patienten angewandt werden, die mit SSRIs unter sexuellen Funktionsstörungen leiden. Der 5HT1A-Agonist Buspiron, der zur Behandlung der generalisierten Angststörung in Deutschland zugelassen ist, ist bei Panikstörung offensichtlich unwirksam (Sheehan et al., 1993).

Ein Problem in der medikamentösen Behandlung der Panikstörung stellt die Wirklatenz beim Einsatz von Antidepressiva dar. Benzodiazepine (v.a. Alprazolam) sind gut und kurzfristig gegen Angstzustände wirksam (Andersch et al., 1991; Cox et al., 1992; Sheehan et al., 1993), wegen des hohen Abhängigkeitspotentials aber allenfalls zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der antidepressiven

Pharmakotherapie indiziert (Bandelow et al., 2002b; Kasper und Resinger, 2001). Andrew und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Patienten mit Panikstörung eine Kombinationsbehandlung mit Clonazepam und Sertralin in den ersten vier Behandlungswochen einer Sertralinmonotherapie überlegen ist (Goddard et al., 2001).

Bei der Therapie mit Antidepressiva ist zu beachten, dass es zu Beginn der Behandlung zu einem Anstieg von Frequenz und Intensität der Panikattacken kommen kann, so dass langsamer aufdosiert werden muss (Anfangsdosis Paroxetin und Citalopram zum Beispiel 5-10 mg/die). Neuroleptika sind zur Behandlung der Panikstörung nicht geeignet (NIH, 1991). Betablocker werden relativ häufig zur Behandlung der Panikstörung verschrieben, da sie theoretisch einige der Symptome einer Panikattacke wie Tachykardie, Schwitzen oder Tremor positiv beeinflussen könnten. So eine Therapie ist nicht kausal und im Übrigen auch nicht wirksamer als Placebo, wie Munjack und Kollegen schon 1989 zeigen konnten (Munjack et al., 1989).

### **1.7.2 Psychotherapie der Panikstörung**

Im Folgenden soll der Stellenwert verschiedener psychotherapeutischer Verfahren, einschließlich Entspannungstechniken und Psychoedukation in der Behandlung der Panikstörung dargestellt werden.

#### **Psychoedukation**

Unter Psychoedukation versteht man die Aufklärung des Patienten über seine psychische Erkrankung, insbesondere über Erklärungsmodelle, Symptomatologie und Therapieansätze. Ziel der Psychoedukation ist es, Ängste zu mindern, Vertrauen zu schaffen und die Eigenverantwortung des Patienten zu stärken. Psychoedukation sollte integrativer Bestandteil einer jeden psychiatrischen Behandlung von Panikpatienten sein, es bestehen aber kaum kontrollierte Studien zu diesem Thema.

## **Verhaltenstherapie**

Keine andere Therapieform wurde in Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei Panikstörung so gut untersucht wie die Verhaltenstherapie. Sie lässt sich im Groben unterteilen in die kognitive Verhaltenstherapie und die Expositionstherapie.

Nach A. Beck steht im Mittelpunkt der kognitiven Verhaltenstherapie die Modifikation negativer Kognitionen in Bezug auf wahrgenommene körperliche Sensationen (Beck, 1988). Patienten mit Panikstörung interpretieren das Auftreten von Herzklopfen, beschleunigtem Atem, Schweiß etc. als bedrohlich. Diese Fehlinterpretation wird im Dialog mit dem Patienten modifiziert, es findet eine Reattribution wahrgenommener Reize statt.

In der Expositionstherapie wird der Patient unmittelbar mit angstauslösenden Stimuli, zum Beispiel einer überfüllten U-Bahn, konfrontiert (Marks, 1987). Meist wird der Patient hierbei unmittelbar massiven Reizen ausgesetzt (*Flooding*). Durch wiederholte Exposition kommt es zum Abflauen der Angstreaktion (*Fading*).

Nach einem 2004 durchgeführten Review von Metaanalysen gilt die Wirksamkeit von kognitiver Verhaltenstherapie und Expositionstherapie bei Panikstörung als gesichert (Deacon und Abramowitz, 2004). Betrachtet man die beiden Behandlungen (Exposition, kognitive Verhaltenstherapie) getrennt voneinander, so zeigen sich spezifische Wirkungen: bei Panikstörung mit Agoraphobie scheint eine reine Exposition am wirksamsten zu sein, bei Panikstörung ohne Agoraphobie hingegen die kognitive Verhaltenstherapie (Margraf und Ruhmland, 2001).

## **Psychodynamische/ psychoanalytische Therapie**

Unter dem Begriff psychodynamische Verfahren lassen sich die klassische Langzeitpsychoanalyse, die Kurzzeitpsychoanalyse und andere tiefenpsychologisch orientierte Verfahren zusammenfassen (Grawe et al., 1994). Im Mittelpunkt dieser Verfahren steht die Auseinandersetzung mit unbewussten Persönlichkeitsanteilen und deren Einfluss auf Erlebens- und Verhaltensweisen. Zur abschließenden Beurteilung der Wirksamkeit von psychodynamischen Therapien bei Panikstörung liegen nicht genug Untersuchungen vor. Einige Studien beschreiben eine gute

allgemeine und symptomnahe Wirksamkeit (Dengler und Selbmann, 2000; Strauß und Burgmeier-Lohse, 1994; Wiborg und Dahl, 1996) Das US-amerikanische National Institute of Mental Health sieht psychodynamische Verfahren allerdings nicht als Mittel der Wahl bei dieser Indikation an (NIH, 1991).

### **Familien- und Paartherapie**

Soziale Beziehungen können sich auf den Verlauf psychischer Erkrankungen auswirken und umgekehrt. Zur Wirksamkeit von Familien- oder Paartherapie auf Angststörungen liegen kaum kontrollierte Studien vor. In einer Arbeit ergaben sich Hinweise für eine überlegene Wirksamkeit eines Paar-Kommunikationstrainings im Vergleich mit einem Paar-Relaxations-Training als Ergänzung zur Expositionstherapie bei Patienten mit Agoraphobie und Panikstörung (Arnou et al., 1985).

### **Gestalttherapie**

Die Gestalttherapie ist ein Verfahren, das den Fokus auf Gegenwart und persönliche Interaktion legt und die Einheit von Körper, Geist und Seele als Grundlage für Selbstbestimmung und -regulation sieht. Bisher konnte kein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis in der Therapie von Panikstörungen erbracht werden.

### **Klientenzentrierte Gesprächstherapie**

Bei der klientenzentrierten Gesprächstherapie nach Rogers steht das Gespräch eines Rat suchenden Menschen (*Klienten*) mit dem Therapeuten im Vordergrund. Der Klient gilt dabei als Experte für sein eigenes Erleben, der Therapeut als Experte für das Schaffen von Bedingungen, die Veränderung fördern. Rogers postuliert eine Tendenz zur *Selbstaktualisierung*, die es dem Individuum ermöglicht, sich stetig weiterzuentwickeln und seinen Umgebungsbedingungen anzupassen. Aufgabe des Therapeuten ist es, einen optimalen Rahmen zur *Selbstaktualisierung* des Klienten zu schaffen (Rogers, 1951). In einer kleinen Studie wurde kein Unterschied in der Wirksamkeit von klientenzentrierter Gesprächstherapie alleine und deren Kombination mit Expositionstherapie festgestellt (Teusch et al., 1997). Die relativ

geringe Fallzahl von 40 Patienten schränkt die Aussagekraft dieser Studie jedoch ein.

### **Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy**

Die *Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy* (EMDR) ist ein relativ neues Verfahren, bei dem bei den Patienten im Rahmen einer kognitiven Exposition vom Therapeuten unter anderem sakkadische Augenbewegungen provoziert werden. Dadurch sollen emotionale bzw. traumatische Erfahrungen beeinflusst werden (Hofmann, 2005). In der bislang einzigen placebokontrollierten Studie konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit bei Panikstörung von EMDR im Vergleich zu einer Aufmerksamkeits-Placebo-Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Goldstein et al., 2000).

### **Progressive Muskelrelaxation**

Die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson ist eine Entspannungstechnik, die auf der Wahrnehmung des Unterschiedes zwischen willkürlich angespannter und entspannter Muskulatur beruht. Öst entwickelte diese Technik unter dem Begriff *Applied Relaxation* in den Achtzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts weiter. Zwei von ihm durchgeführte Studien belegen diesem Verfahren ebenso gute Wirksamkeit wie der kognitiven (Öst und Westling, 1995) und der Expositionstherapie (Öst et al., 1993).

### **Autogenes Training**

Die Wirksamkeit von autogenem Training zur Behandlung der Panikstörung ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Laut einer Studie kann es Panikattacken sogar auslösen (Cohen et al., 1985). Dies wird auch im klinischen Alltag immer wieder von Patienten mit Panikstörung berichtet.

#### **1.7.3 Kombination verschiedener Therapien**

Die Möglichkeit einer Kombination verschiedener Therapien zur Behandlung der Panikstörung wird kontrovers diskutiert. Eine 4016 Patienten umfassende Metaanalyse medikamentöser und psychotherapeutischer Verfahren zur Behandlung der Panikstörung ergab eine deutliche Überlegenheit der Kombination von

antidepressiver Pharmakotherapie mit Expositionstraining gegenüber anderen Kombinationen und Monotherapien (van Balkom et al., 1997), nicht nur in Hinblick auf die Häufigkeit von Panikattacken, sondern auch auf agoraphobes Vermeidungsverhalten, allgemeine Angst und Depressivität. Interessanterweise addieren sich die einzelnen Effektstärken von antidepressiver Pharmakotherapie und Expositionstraining zur Reduktion von Panikattacken sogar annähernd, wenn die Verfahren kombiniert werden. Das ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da oftmals genau diese Kombinationsbehandlung mit der Begründung abgelehnt wird, dass für ein gelungenes Expositionstraining eine medikamentöse Reduktion der Angst nicht erwünschenswert sei, da ja das Durchleben von Ängsten einen essentiellen Bestandteil der Expositionstherapie darstellt. Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der Meta-Analyse von van Balkom und Kollegen im Detail wieder.

**Tabelle 7:** Mittlere Effektstärken verschiedener Therapien und derer Kombination auf die Anzahl von Panikattacken (Attacken), Agoraphobie, Angst und depressive Symptomatik. <sup>a</sup>  $p < 0.007$  vs. Kontrollkondition; <sup>b-f</sup> Unterschiede zwischen Behandlungen mit gleichen Buchstaben sind signifikant ( $p < 0.002$ ).

	Kontrolle	BDZ	AD	KVT	Expo	PI + Expo	AD + Expo	KVT + Expo
Attacken	0.53	1.14 <sup>a</sup>	1.02 <sup>a</sup>	1.25 <sup>a</sup>	0.79	0.85	1.79 <sup>a</sup>	0.96
Agoraphobie	0.32	1.00 <sup>ab</sup>	1.02 <sup>ac</sup>	0.91 <sup>ad</sup>	1.38 <sup>ae</sup>	1.60 <sup>a</sup>	2.47 <sup>ab-f</sup>	1.22 <sup>af</sup>
Angst	0.51	1.18 <sup>a</sup>	1.40 <sup>a</sup>	1.30 <sup>a</sup>	1.02 <sup>ab</sup>	0.95	2.00 <sup>abc</sup>	0.89 <sup>ac</sup>
Depression	0.32	0.69	1.03 <sup>a</sup>	1.00 <sup>a</sup>	0.64 <sup>b</sup>	0.76	1.77 <sup>abc</sup>	0.69 <sup>c</sup>

BDZ=Benzodiazepine; AD=Antidepressiva; KVT=kognitive Verhaltenstherapie; Expo=Expositionstherapie; PI=Plazebo.

#### 1.7.4 Psychische Effekte von Sport

Die Bedeutung körperlicher Aktivität für den Erhalt der Gesundheit war schon in der Antike bekannt. So propagierte bereits Hippokrates regelmäßige physische Betätigung: „Alle Teile des Körpers, die eine Funktion haben, werden gesund und gut entwickelt und altern langsamer, wenn sie in Maßen gebraucht und durch gewohnte Arbeit geübt werden. Wenn sie hingegen nicht gebraucht werden und

träge sind, werden sie anfällig für Krankheiten, bleiben minderwüchsig und altern vorzeitig.“ (zitiert nach (Leon et al., 1987).

Wie die Weltgesundheitsorganisation 1994 feststellte, ist körperliche Inaktivität einer der Risikofaktoren, die am häufigsten einen frühzeitigen Tod begünstigen und in ihrer Schädlichkeit mit dem Zigarettenrauchen vergleichbar (WHO, 1994b). In einer finnischen prospektiven Zwillings-Kohortenstudie konnte der Zusammenhang zwischen körperlicher Betätigung und reduzierter Mortalität gezeigt werden (Kujala et al., 1998).

Mittlerweile konnte auch der positive Einfluss von körperlicher Aktivität auf psychisches Wohlbefinden und psychische Gesundheit belegt werden. Ausdauertraining reduziert Depressivität und Ängstlichkeit, hebt die Stimmung, stärkt das Selbstbewusstsein und verbessert das Stressbewältigungsvermögen bei gesunden Menschen (Cramer et al., 1991; King et al., 1989; Lennox et al., 1990; Moses et al., 1989; Steptoe et al., 1989; Suter et al., 1991). Mehrere Übersichtsarbeiten haben sich mit diesem Thema beschäftigt (Paluska und Schwenk, 2000; Scully et al., 1998). Im Folgenden soll auf den spezifischen Einfluss von körperlicher Aktivität auf psychiatrische Erkrankungen eingegangen werden.

#### **1.7.4.1 Sport bei Depression**

Mehrere Studien haben sich mit der Auswirkung von körperlichem Training auf depressive Symptome bei Patienten mit Depression beschäftigt. Die meisten dieser Studien lassen aber keine eindeutige Aussage über die Wirkung von Sport per se zu, da meist mit anderen Behandlungen kombiniert wurde oder die Kriterien einer klinisch manifesten Depression nicht erfüllt waren.

Blumenthal und Mitarbeiter konnten 1999 in einer Untersuchung mit 156 über fünfzigjährigen Patienten mit Major Depression zeigen, dass nach sechzehnwöchiger Behandlung kein Unterschied bezüglich der depressiven Symptomatik nach Therapie mit Sertralin, einem aerobem Ausdauertraining oder der Kombination von beidem bestand. Der Effekt der Pharmakotherapie trat allerdings deutlich früher auf (Blumenthal et al., 1999). Interessanterweise war hierbei die Rückfallrate nach zehn Monaten in der nur mit Ausdauertraining behandelten Gruppe mit 8% am niedrigsten. In der mit Sertralin behandelten Gruppe lag sie bei 38%, in der mit Sertralin und

Ausdauertraining behandelten bei 31% (Babyak et al., 2000). In einer weiteren Studie wurde ein achtwöchiges Laufprogramm mit einem achtwöchigem Krafttraining und einer Kontrollgruppe (Warteliste) verglichen. Untersucht wurden 40 Frauen mit Minor oder Major Depression. Lauftraining und Krafttraining bewirkten einen vergleichbaren Rückgang der depressiven Symptomatik. Dieser Effekt war auch nach einem Jahr noch nachweisbar (Doyne et al., 1987). Kritisch ist hierbei anzumerken, dass das Lauftraining nicht zu einem signifikanten Anstieg der Ausdauerleistung geführt hatte und somit evtl. nicht intensiv genug war (s.u.). In einer neueren Studie konnte der antidepressive Effekt eines zehntägigen Laufbandtrainings bei Patienten mit Major Depression nach DSM-IV nachgewiesen werden (Dimeo et al., 2001).

Eine 1990 durchgeführte Meta-Analyse belegt den antidepressiven Effekt von Ausdauertraining bei Patienten mit Depression und beschreibt ihn als vergleichbar mit dem von Psychotherapie (North et al., 1990). In einer 1500 Teilnehmer umfassenden prospektiven Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass regelmäßige sportliche Betätigung das Risiko, innerhalb von acht Jahren an einer Depression zu erkranken, halbiert (Farmer et al., 1988). Lawlor und Hopker legen ebenfalls einen antidepressiven Effekt von Ausdauertraining bei Depression nahe und schätzen diesen als vergleichbar mit dem von kognitiver Verhaltenstherapie ein, beschreiben die Studienlage allerdings als noch nicht ausreichend, um die Wirkung von Sport bei Depressionen abschließend zu beurteilen (Lawlor und Hopker, 2001). Ähnlich wird die Studienlage in einer Übersichtsarbeit von Salmon beurteilt, wobei hierbei die möglicherweise ausgeprägten unspezifischen Therapieeffekte (intensiver Kontakt zum Therapeuten, Förderung sozialer Kontakte in der Trainingsgruppe etc.) kritisch angemerkt werden (Salmon, 2001).

Mit der Frage, welche Intensität und Dauer körperliches Training zur Behandlung von Depressionen haben sollte, haben sich bisher nur wenige Studien beschäftigt. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studie wurde der Effekt von Ausdauertraining auf den Punktwert in der Hamilton-Depressionsskala bei leicht bis mittelschwer depressiven Patienten in Abhängigkeit von Frequenz (drei bzw. fünfmal pro Woche) und Trainingsintensität ( $7 \text{ kcal/kg} \times \text{Woche}$  bzw.  $17 \text{ kcal/kg} \times \text{Woche}$ ) untersucht



und gegen Placebo verglichen. Training mit der höheren Intensität war signifikant wirksamer, die Trainingsfrequenz hatte keinen Einfluss (Dunn et al., 2005).

#### **1.7.4.2 Sport bei Angststörungen**

Die anxiolytische Wirkung von aerobem körperlichem Training bei gesunden Probanden ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Hierzu bestehen mehrere Meta-Analysen, die einen angstmindernden Effekt von aerobem Ausdauertraining bei gesunden Probanden nahe legen (Guszkowska, 2004; Long und van Stavel, 1995; Petruzzello et al., 1991). Für die anxiolytische Wirkung scheinen dabei ein Trainieren im aeroben Leistungsbereich sowie eine Trainingsdauer von mindestens zehn Wochen entscheidend zu sein (Petruzzello et al., 1991).

Die Wirkung von körperlichem Training bei Patienten mit manifester Angststörung ist bisher hingegen wenig systematisch untersucht worden. Es existieren Fallberichte, in denen die gute Wirkung von aerobem Ausdauertraining zur Behandlung von Patienten mit Panikstörung beschrieben wird (Dratcu, 2001). In einer Untersuchung von 52 Patienten mit „Angstneurose“ und „neurotischer Depression“ führte ein zweimonatiges Ausdauertraining zu einem signifikanten Rückgang von Angst- und Depressionsscores (Sexton et al., 1989). Broocks und Mitarbeiter verglichen in einer placebo-kontrollierten Studie an 46 Patienten mit Panikstörung die Wirkung eines zehnwöchigen Ausdauertrainings (5-6 km Joggen, drei- bis viermal pro Woche) mit der einer bewährten Pharmakotherapie (112,5 mg Clomipramin pro Tag). Im Vergleich zur Placebobehandlung führten sowohl Ausdauertraining als auch Clomipramin zu einer deutlichen Besserung der Angstsymptomatik, wobei Clomipramin schneller und etwas besser wirkte (Broocks et al., 1998).

Zwei Fallberichte beschreiben die anxiolytische Wirkung einer einmaligen körperlichen Betätigung (3 x 50 m Sprinten) bei Patienten mit spezifischer Phobie (Muller und Armstrong, 1975; Orwin, 1974). Die anxiolytische Wirkung einmaliger körperlicher Betätigung wurde auch bei Patienten mit Agoraphobie beschrieben (Orwin, 1973). In neueren Studien mit gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass einmalige körperliche Betätigung auf dem Fahrradergometer experimentell induzierte (Koffeineinnahme bzw. CO<sub>2</sub>-Gabe) körperliche Angstsymptome reduziert (Esquivel et al., 2002; Youngstedt et al., 1998).

Andererseits gibt es auch Hinweise dafür, dass Sport Panikattacken auslösen kann (Barlow und Craske, 1994; Broocks et al., 1998) bzw. subjektive Angst bei Patienten mit Panikstörung stärker erhöht als bei gesunden Probanden (Cameron und Hudson, 1986). Die möglichen akut antipanischen Effekte von Sport bzw. körperlicher Betätigung sind bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

## **1.8 Sportmedizinische Grundlagen**

### **1.8.1 Aerobes und anaerobes Training**

Körperliche Betätigung kann im aeroben oder anaeroben Leistungsbereich erfolgen. Bei geringer Dauer und Intensität der Belastung ist das über die Atmung bereitgestellte Sauerstoffangebot größer als der Sauerstoffbedarf des Organismus, so dass ein aerober Stoffwechsel stattfindet. Hierbei wird das im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel frei werdende Acetyl-CoA dem Citratzyklus zugeführt, bei dem unter anderem NADH und Protonen freigesetzt werden. NADH und Protonen wiederum gehen als Redoxpartner in die Atmungskette ein, deren Funktionieren von der Präsenz von Sauerstoff abhängt. Vereinfacht dargestellt reagieren hierbei Protonen mit Sauerstoffatomen zu Wasser, wobei Energie freigesetzt wird. Insgesamt werden bei der aeroben Glykolyse pro Mol umgesetzter Glucose 2881 kJ Energie gewonnen (Löffler, 1998). Dieser Mechanismus ist an das Vorhandensein von Sauerstoff gebunden. Mit steigender Belastungsintensität wird der Sauerstoffbedarf größer als das Sauerstoffangebot, die Energie wird dann zunehmend auf anaerobem Wege gewonnen. Hierbei reagiert das im Kohlenhydratstoffwechsel freiwerdende Pyruvat zu Laktat. Bei der anaeroben Glykolyse werden pro Mol Glucose lediglich 197kJ Energie gewonnen. Ein ausgeglichenes Verhältnis von Sauerstoffbedarf und -zufuhr wird als „Steady State“ oder aerob-anaerobe Schwelle bezeichnet. Die Akkumulation von Laktat in Muskelzellen bei der anaeroben Energiegewinnung führt zu zunehmender Einschränkung der Arbeitsleistung. Körperliche Langzeitaktivität kann deshalb nur bis zur aerob-anaeroben Schwelle durchgeführt werden (Geese und Reimers, 2003).

### **1.8.2 Ausdauer**

Unter Ausdauer oder auch Fitness versteht man die Fähigkeit, eine zuverlässige körperliche Dauerbeanspruchung zu sichern und die ermüdungsbedingte Leistungseinschränkung zu begrenzen oder sogar zu verhindern (Schnabel, 1998). Ausdauer ist ein Resultat regelmäßiger körperlicher Betätigung, wobei es zur Adaptation des Gesamtorganismus an die erhöhte Leistungsanforderung kommt. Ausdauertraining führt unter anderem zu einer Zunahme des Herzvolumens und -gewichts, der Kapillarisation und Kollateralisierung von Herz, Lunge und Muskulatur, der Zunahme des maximalen Herzminutenvolumens und des Sauerstoffaufnahmevermögens. Unter der maximalen Sauerstoffaufnahme versteht man die Sauerstoffmenge, die pro Minute bei individuell maximal möglicher dynamischer Arbeit großer Muskelgruppen aufgenommen werden kann. Sie stellt einen guten Maßstab für die kardio-pulmonale Fitness dar. Normalwerte für untrainierte Männer liegen bei ca. 40-45  $\text{ml}/\text{kg} \times \text{min}$ , für Frauen bei ca. 35-40  $\text{ml}/\text{kg} \times \text{min}$ . Hochleistungssportler können Werte von bis zu 90  $\text{ml}/\text{kg} \times \text{min}$  erreichen.