

3 Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Untersucht wurden gesunde Probanden ohne psychiatrische Erkrankungen. Auch das Vorliegen von Angststörungen in der engeren Familienanamnese führte zum Ausschluss. Weitere Ausschlusskriterien waren schwere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Hypothyreose (außer nach Thyreoektomie), die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, Substanzmissbrauch oder Lebensumstände, die mit einer Veränderung des Tag-Nacht-Rhythmus einhergingen. Alle Probanden unterliefen eine ausführliche sportmedizinische Voruntersuchung auf einem Laufbandspiroergometer. Näheres hierzu im Kapitel 3.4.. Sehr trainierte Probanden (maximale Sauerstoffaufnahme $> 55 \text{ ml/kg} \times \text{min}$) und solche mit kardiovaskulären Auffälligkeiten während der Ergometrie wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Das Auftreten eines psychosozial schwer belastenden Ereignisses eine Woche vor der Untersuchung bis zu deren Abschluss führte ebenfalls zum Ausschluss.

3.2 Rekrutierung der Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte sowohl telefonisch unter Zuhilfenahme bestehender Probandenlisten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte, als auch aus dem Bekanntenkreis des Doktoranden. In einem ersten Gespräch wurde über die generelle Bereitschaft zur Studienteilnahme sowie über Ein- und Ausschlusskriterien gesprochen. Die Teilnehmer wurden über den genauen Versuchsablauf informiert. Ihnen wurde mitgeteilt, dass das Ziel der Studie die Bestimmung der Verhaltenseffekte von körperlicher Betätigung auf CCK-4-induzierte Symptome sei. Es erfolgte eine ausführliche medizinische Anamnese und körperliche Untersuchung aller Studienteilnehmer, deren Ergebnis schriftlich festgehalten wurde. Alle Probanden erklärten schriftlich ihr Einverständnis und erhielten für die Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100 €, wahlweise in bar ausgezahlt oder auf ein Konto überwiesen. Den Erhalt des Geldes mussten die Probanden auf einer „Probandenquittung“ unterschreiben.

3.3 Ethikkommission

Das Versuchsprotokoll wurde nach eingehender Prüfung von der zuständigen Ethikkommission für Humanexperimente genehmigt. Hierauf wurden die Probanden hingewiesen.

3.4 Sportmedizinische Voruntersuchung

Bei allen Probanden wurde vor Versuchsdurchführung eine Laufbandspiroergometrie durchgeführt, um die jeweilige maximale Sauerstoffaufnahme zu bestimmen. Diese Ergometrie diente einerseits zum Ausschluss eines zu hohen Trainingszustandes ($\dot{V}O_{2\max} > 55 \text{ ml/kg} \times \text{min}$) und andererseits zur Bestimmung der individuellen aerob-anaeroben Schwelle. Es wurden diejenigen Laufbandeinstellungen ermittelt (Steigung und Geschwindigkeit), bei denen die Probanden 70% ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme erreichten. Dies diente zur standardisierten „Dosierung“ der später im Versuch angewandten körperlichen Betätigung. Die Laufbandspiroergometrie wurde in den Räumen des Instituts für Sportmedizin der Charité Campus Benjamin Franklin unter der Leitung von Herrn PD Dr. Dimeo durchgeführt. Zur Ermittlung der maximalen Sauerstoffaufnahme wurden die Probanden bei konstanter Geschwindigkeit (abhängig vom geschätzten Trainingszustand) und regelmäßig (alle zwei Minuten) steigender Steigung bis zur Erschöpfung belastet. Der Abbruch der Ergometrie erfolgte auf Veranlassung der Probanden hin, die aufgefordert wurden, Bescheid zu geben, wenn sie eine Fortsetzung nicht mehr aushalten oder durch den betreuenden Arzt aus medizinischen Gründen wie zum Beispiel extrem hohem Blutdruck. Die Spirometrie und gleichzeitige EKG-Ableitung und Blutdruckmessung erfolgten vollautomatisch und computergesteuert. Das verwendete Ergospirometriegerät war der „MetaLyzer II“ der Firma Cortex. Die gewonnenen Daten wurden durch die vorinstallierte Software ausgewertet und als Protokoll ausgegeben. Das verwendete Laufband war von der Firma h/p/cosmos. Die Dauer der kompletten sportmedizinischen Voruntersuchung betrug ca. 50 Minuten.

3.5 Probandenkollektiv

In die Studie eingeschlossen werden konnten fünfzehn gesunde Probanden, darunter sechs Frauen und neun Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 26,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,8 Jahren. Tabelle 8 führt die in der Laufbandspiroergometrie ermittelten maximalen Sauerstoffaufnahmen, die daraus abgeleiteten angewandten Laufbandeinstellungen (entsprechend 70% der maximalen Sauerstoffaufnahmen) sowie das Geschlecht der Probanden auf.

Tabelle 8: Geschlecht, maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und Laufbandeinstellungen (Steigung in % und Geschwindigkeit in km/h) der untersuchten Probanden.

Proband Nr.	Geschlecht	VO_{2max}	Steigung	Geschwindigkeit
1	w	42	10	5
2	m	45	5	6
3	m	50	10	6
4	w	45	6	6
5	m	42	6	6
6	m	50	7	6
7	m	49	8	6
8	m	55	10	6
9	m	52	10	6
10	w	36	8	5
11	m	38	6	6
12	w	42	6	5,5
13	w	32	3	5
14	w	42	6	5,5
15	m	43	8	6

3.6 Fragebögen und Dokumentation

Zur Beurteilung der CCK-4-induzierten Symptomatik wurde ein standardisierter, panikspezifischer Fragebogen, das „Acute Panic Inventory“ (API) verwendet. Dieser

Fragebogen wurde von Dillon und Mitarbeitern 1986 entwickelt, da bis zu diesem Zeitpunkt zwar eine Reihe von Fragebögen zur Erfassung von Angstsymptomen, nicht jedoch zur Erfassung spezifischer Paniksymptome existierte (Dillon et al., 1987). Das API umfasst siebzehn Items, die jeweils einem typischen Symptom einer Panikattacke entsprechen. Die Ausprägung dieser Symptome wird auf einer Vierpunkteskala bewertet mit null Punkten für nicht aufgetretene, einem Punkt für leichte, zwei Punkten für mittlere und drei Punkten für starke Ausprägung der Symptome. Die Gesamtpunktzahl liegt somit zwischen null und 51 Punkten. Eine Panikattacke wird hierbei diagnostiziert, wenn es zu einem API-Gesamtscore von mehr als 20 bzw. zu einem Anstieg des Scores um mehr als vierzehn Punkte kommt (Goetz et al., 1996). Der in dieser Studie verwendete API-Fragebogen in deutscher Version ist im Anhang beigefügt.

Zur differenzierten Beurteilung der möglichen Auswirkung körperlicher Betätigung auf psychische und somatische Symptome von Panikattacken wurden vorbeschriebene Subscores des API erhoben. Der psychische Subscore beinhaltet die Symptome „Angst, zu sterben“ und „allgemeine Furchtsamkeit“, der körperliche Subscore die Symptome Herzklopfen, Atembeschwerden und Übelkeit (Ströhle et al., 2001).

Zur Dokumentation des Versuchsablaufes wurde ein Protokoll verwendet, auf dem die angewandte Bedingung (Ruhe oder körperliche Betätigung), gegebenenfalls die Intensität der körperlichen Belastung (Steigung und Geschwindigkeit), Blutdruck und Puls zu Beginn der Untersuchung sowie besondere Vorkommnisse während der Untersuchung festgehalten wurden. Auf diesem Versuchsprotokoll wurden auch das Legen der Verweilkanüle sowie die intravenöse Gabe des CCK-4 und die Menge der infundierten NaCl-Lösung dokumentiert.

Aus Datenschutzgründen wurde weder auf den API-Fragebögen noch auf den Versuchsprotokollen der Name der Probanden vermerkt. Es erfolgte eine numerische Codierung. Auf einem Probandenstammdatenblatt wurde die Zuordnung von Patientendaten zu Codes festgehalten. Da jeder Proband an zwei Untersuchungen teilnahm (s. Kapitel 3.8), wurde in den Versuchsprotokollen als Suffix an die Probandennummer notiert, ob es sich um den Durchlauf mit (Suffix „-1“) oder ohne

Sport (Suffix „-2“) handelte. Die Stammdatenblätter und API-Fragebögen bzw. Versuchsprotokolle wurden an getrennten Orten aufbewahrt.

3.7 Experimentelle Panikprovokation

Zur experimentellen Provokation der zu untersuchenden Paniksymptomatik wurde CCK-4 in einer Dosierung von 50 µg verwendet. CCK-4 hat den Vorteil, dass die Wirkung schnell eintritt und sich die induzierte Symptomatik bei gesunden Probanden innerhalb weniger Minuten wieder vollständig zurückbildet. Außerdem werden anders als bei den respiratorischen Provokationsverfahren in der Regel nicht nur körperliche, sondern auch psychische Angstsymptome induziert. Das in dieser Studie verwendete CCK-4 wurde von der Firma Clinalfa (Laufelfingen, Schweiz) hergestellt und bis zu Beginn des jeweiligen Versuchstages bei einer Temperatur von -30°C gelagert.

3.8 Versuchsaufbau

Im Sinne eines Crossover-Designs wurden alle Probanden im Abstand von einer Woche zweimal jeweils von 9:30 bis 12:00 Uhr untersucht. Um störende Einflüsse zu vermeiden, erfolgte die Untersuchung in einem neutral eingerichteten, schalldichten Raum. Die Kommunikation zwischen Proband und Untersucher erfolgte über eine Gegensprechanlage, der Untersucher befand sich im Nebenraum. Am ersten Termin wurden die Probanden zufällig einer der beiden Bedingungen Ruhe oder körperliche Betätigung zugewiesen, die jeweils andere Bedingung fand am zweiten Versuchstermin Anwendung.

Zu Beginn eines jeden Versuchstages wurden die Probanden gebeten, auf die Toilette zu gehen, um den weiteren Versuchsablauf nicht durch Toilettengänge zu stören. Anschließend wurde bei allen Probanden eine venöse Verweilkanüle gelegt, die über einen Verlängerungsschlauch an ein Infusionssystem mit Dreiwegehahn im Nebenraum angeschlossen wurde. Um den venösen Zugang offen zu halten, wurde kontinuierlich eine isotone Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 20 Tropfen pro Minute infundiert. Hierbei wurde eine paravenöse Lage der Kanüle ausgeschlossen.

Von 9:30 bis 10:20 Uhr sowie von 10:50 bis 12:00 Uhr lagen die Probanden unter beiden Bedingungen (Ruhe und körperliche Betätigung) auf einer Liege. Bei Anwendung der Bedingung körperliche Betätigung liefen die Probanden von 10:20 bis 10:50 Uhr 30 Minuten lang auf einem Laufband der Marke Tunturi, dessen Einstellungen (Steigung und Geschwindigkeit) 70% der in der sportmedizinischen Voruntersuchung ermittelten maximalen Sauerstoffaufnahme und somit einer Belastung im oberen aeroben Leistungsbereich entsprachen. Zur Schonung der Gelenke wurde die Dämpfung des Laufbandes an das Gewicht der Probanden angepasst. Bei Anwendung der Bedingung Ruhe blieben die Probanden die gesamte Zeit über auf der Liege liegen. Jeder Proband erhielt um 11:00 Uhr zur Panikprovokation über den Dreiwegehahn eine Bolusinjektion von 50 µg CCK-4, aufgelöst in 2ml isotoner Kochsalzlösung. Das „Acute Panic Inventory“ (API) wurde um 10:00 Uhr (Ausgangswert), 10:55 Uhr (nach Ruhe oder körperlicher Betätigung) und um 11:05 Uhr (nach CCK-4-Gabe) von einem unabhängigen Rater über die Gegensprechanlage erhoben, der über die jeweils angewandte Bedingung (Ruhe oder körperliche Betätigung) nicht informiert war. Um 10:00 Uhr wurde nach der aktuellen Symptomausprägung, um 10:55 und 11:05 Uhr nach der stärksten Symptomausprägung seit der letzten Befragung befragt. Außerdem wurde der körperliche und psychische API-Subscore erhoben. Das eventuelle Auftreten einer Panikattacke wurde von einem ausgebildeten Psychiater klinisch bestätigt. Am zweiten Versuchstag wurden die Probanden außerdem befragt, ob körperliche Betätigung die CCK-4-induzierten Symptome reduziert, verstärkt oder nicht beeinflusst habe. Im Anschluss wurden die Probanden noch bis 12:00 Uhr observiert und nach Ausschluss fortbestehender Beschwerden, Entfernen der Verweilkanüle und erneuter Blutdruck- und Pulsmessung entlassen.

3.9 Statistische Auswertungsmethoden

Die Häufigkeit induzierter Panikattacken unter den zwei Bedingungen Ruhe bzw. körperliche Betätigung wurde mit Hilfe des McNemar-Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

Zum statistischen Vergleich der durchschnittlichen API-Werte und Subscores unter den Bedingungen Ruhe oder körperliche Betätigung sowie über die drei Messzeitpunkte (10:00, 10:55 und 11:05 Uhr) wurde eine Zweifaktor-

Multivarianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt. Zeit mit drei Variablenausprägungen (10:00, 10:55 und 11:05 Uhr) und Behandlung mit zwei Variablenausprägungen (Ruhe oder körperliche Betätigung) waren die beiden Within-Subjects-Faktoren. Die Testung auf signifikante Haupt- und Interaktionseffekte dieser Faktoren basierte auf multivariaten Kriterien wie Wilks' Lambda und approximiertem F-Wert. Fanden sich signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte, wurden anschließend univariate F-Tests und/oder Kontrasttests gefolgt von MANOVAs zur Untersuchung einfacher Effekte durchgeführt. Als nominales Signifikanzniveau wurde Alpha = 0,05 akzeptiert. Um den Typ-I-Fehler $\leq 0,05$ zu halten, wurden alle Post-Hoc-Tests (univariate Tests und Kontrasttests) auf reduziertem Signifikanzniveau (und angepasstem Alphaswert nach Bonferroni) berechnet.

Die subjektive Empfindung der CCK4-induzierten Symptomatik (Verstärkung, Verminderung durch körperliche Betätigung oder kein Effekt) wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht.