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

Dissertation

Der akut antipanische Effekt von Sport bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Barbara Graetz
aus Pößneck

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Ströhle

2. Prof. Dr. med. A. Broocks

3. Priv.-Doz. Dr. med. D. Wedekind

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung 9

1.1 Angst und Panik 9

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund 9

1.1.2 Wissenschaftliche Aspekte 12

1.1.3 Panikstörung und Panikattacken im DSM-IV 13

1.2 Epidemiologie der Panikstörung 15

1.3 Ätiologie der Panikstörung 16

1.4 Therapie der Panikstörung 19

1.4.1 Pharmakotherapie 19

1.4.2 Psychotherapie 21

1.4.3 Kombinationstherapie 21

1.5 Sport und Psyche 22

1.5.1 Ein gesunder Geist in einem gesunden Körper 22

1.5.2 Sport und Depressionen 22

1.5.3 Sport und Panikstörung 23

1.6 Die experimentelle Provokation von Panikattacken 24

1.6.1 Respiratorische Provokationsverfahren 24

1.6.2 Pharmakologische Provokationsverfahren 24

1.6.3 Cholezystokinin-Tetrapeptid 25

1.7 Sportmedizinische Grundlagen 27

1.7.1 Spiroergometrie 27

1.7.2 Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) 27

1.7.3 Energiegewinnung der Muskelzelle 27

2. Fragestellung 29

3. Methoden 30

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien ... 30
3.2 Rekrutierung ... 31
3.3 Patienten- und Probandenkollektiv ... 32
3.4 Sportmedizinische Voruntersuchung ... 32
3.5 Experimentelle Panikprovokation ... 33
3.6 Dokumentation des Versuchsablaufes ... 33
3.7 Versuchsablauf ... 35
3.8 Statistische Auswertungsmethoden ... 37
4. Ergebnisse ... 38
4.1 Panikattacken ... 38
4.2 Subjektive Einschätzung ... 39
4.3 API-Gesamtwerte und Subscores ... 40
4.3.1 API-Gesamtscore ... 40
4.3.2 Angst-Subscore ... 42
4.3.3 Somatischer Subscore ... 43
5. Diskussion ... 44
5.1 Der akut antipanische Effekt von Sport ... 44
5.2 Der antipanische Effekt von kontinuierlichem Ausdauertraining ... 47
5.3 Wahl der panikogenen Substanz ... 49
5.4 Belastungsintensität ... 50
5.5 Erklärungsmodelle ... 52
5.5.1 ANP ... 52
5.5.2 Stresshormonsystem ... 53
5.5.3 Serotonin ... 56
5.5.4 Endogene Opiate ... 56
5.5.5 Kognitive Erklärungsmodelle ... 57
5.6 Unterschiede in der Symptomausprägung ... 58

5.7 Ausblick 59
6. Zusammenfassung 61
7. Literaturverzeichnis 63
Abbildungsverzeichnis 75
Tabellenverzeichnis 76
Danksagung 77
Lebenslauf 78
Publikationen 80
Erklärung an Eides statt 81

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokorticotrophes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Atemfrequenz
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
API	Acute Panic Inventory
ASI	Anxiety Sensitivy Index
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atemminutenvolumen
BNP	Brain Natiuretic Peptid
CCK	Cholezystokinin
CCK-4	Cholezystokinin-Tetrapeptid
CNP	C-Type Natriuretic Peptid
CO_2	Kohlendioxid
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
Dex-CRH-Test	Dexamethason-CRH-Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Diseases
EKG	Elektrokardiogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HFmax	Maximale Herzfrequenz
HPA-System	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System
ICD-10	International Classification of Diseases
KG	Körpergewicht
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
m-CPP	Meta-Chlorophenylpiperazin
MW	Mittelwert
O_2	Sauerstoff
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSL	Panic Symptom List
RQ	respiratorischer Quotient
SEM	Standardfehler der Mittelwerte
SSNRI	selektiver Serotonin und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor

SSRI	selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
VAAS	Visual Analogue Anxiety Scale
VCO_2	Kohlendioxidabgabe
VO_2	Sauerstoffaufnahme
VO_{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

„ „An was leiden Sie denn?“

„Ich hab’ so Atemnot, nicht immer, aber manchmal packt’s mich so, dass ich glaube, ich erstick’.“ [...]

„Setzen Sie sich her. Beschreiben Sie mir’s, wie ist denn so ein Zustand von ‚Atemnot’?“

„Es kommt plötzlich über mich. Dann legt’s sich zuerst wie ein Druck auf meine Augen, der Kopf wird so schwer und sausen tut’s, nicht auszuhalten, und schwindlig bin ich, dass ich glaub’, ich fall’ um, und dann preßt’s mir die Brust zusammen, dass ich keinen Atem krieg’.“

„Und im Halse spüren Sie nichts?“

„Den Hals schnürt’s mir zusammen, als ob ich ersticken sollt!“

„Und tut es sonst noch was im Kopfe?“

„Ja, hämmern tut es zum Zerspringen.“

„Ja, und fürchten Sie sich gar nicht dabei?“

„Ich glaub’ immer, jetzt muß ich sterben, und ich bin sonst couragiert, ich geh’ überall allein hin, in den Keller und hinunter über den ganzen Berg, aber wenn so ein Tag ist, an dem ich dass hab’, dann trau’ ich mich nirgends hin, ich glaub’ immer, es steht jemand hinter mir und packt mich plötzlich an.““ (1)

1. Einleitung

1.1 Angst und Panik

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Laut der griechischen Göttersagen genoss der Hirtengott Pan Musik, Wein und Fröhlichkeit. Die Mittagsstunde war dem Mischwesen aus Mensch und Ziegenbock heilig. Wurde er zu dieser Zeit gestört, tauchte er unerwartet auf, verjagte Tier und Mensch. Auch erschreckende nächtliche Laute, die ihm zugeschrieben wurden, beunruhigten die Menschen damals. Sie fürchteten sich, gerieten in einen Zustand, der bis heute als Panik bezeichnet wird (2). Auch „Furcht“ und „Schrecken“ finden ihren Ursprung in der griechischen Mythologie, in Form von „Phobos“ und „Deimos“, Söhnen des Kriegsgottes Ares.

Abb. 1: Pan (Florenz), aus Meyers Konversationslexikon **(2)**

In der deutschen Sprache werden die Begriffe Furcht und Angst kaum auseinander gehalten. Das lateinische Wort *pavor* (Furcht) steht für die Angst, die sich auf ein konkretes Objekt bezieht, z.B Menschenmassen oder die U-Bahn. *Anxietas* (Angst) hingegen bezeichnet einen unbestimmten, nicht konkretisierten Zustand des Unbehagens. Es wird im allgemeinen Sprachgebrauch also meist Angst anstelle von Furcht verwendet, was auch in dieser Arbeit so weitergeführt werden soll.

Angst ist ein Warnsymptom bei bestehender oder drohender Gefahr. Sie dient durch verschiedene physiologische Reaktionen des Organismus im Extremfall zur Sicherung des Überlebens und ist somit eine wichtige Schutzfunktion des Körpers. Durch Erhöhung der Aufmerksamkeit, der Herzfrequenz, des Blutdrucks und eine gesteigerte Energiebereitstellung in der Muskulatur soll auf eine schnelle Flucht oder eine Kampfsituation vorbereitet werden. Nach

Auflösung der Gefahr sollte sich die Angst jedoch wieder legen. Unter diesen Umständen spricht man von *Realangst*.
Angst kann aber auch in pathologische Bereiche übertreten, nämlich dann, wenn die ihr entsprechenden Symptome scheinbar völlig unbegründet und übertrieben auftreten. So kann Angst vor Spinnen, Menschen oder überfüllten Räumen als pathologisch bezeichnet werden. Die Betroffenen meiden oft entsprechende Situationen und stellen nicht selten ihren ganzen Alltag darauf ein, was fast immer eine Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Man spricht dann von einer *Angststörung*.

Das Gefühl von Furcht, Panik oder Angst ist so alt, wie die Menschheit selbst. Aus den letzten Jahrhunderten gibt es verschiedene Berichte und Erklärungsansätze, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

Eine der ältesten Aufzeichnungen stammt von der griechischen Dichterin Sappho. Sie verfasste bereits um 600 vor Christus ein Gedicht, in dem sie wohl am ehesten eine Panikattacke beschrieb (3). Ausgehend von der Humoralpathologie (Viersäftelehre) gab es bereits in der Antike Erklärungsansätze für das Auftreten pathologischer Angst. Sie wurde als Teil der Melancholie betrachtet und durch in das Gehirn aufsteigende Dämpfe der schwarzen Galle (griech. *Mélas cholé*) erklärt (4).
Ab Beginn des 19. Jahrhunderts wurden mehrfach Berichte über paroxysmale Angstzustände publiziert. So veröffentlichte der Englische Arzt James Hope 1832 einen Bericht „von dem nervösen Herzklopfen“ (5). Darin schrieb er: „Wenig krankhafte Zustände beunruhigen und ängstigen so sehr als dieser. Der Kranke glaubt mit aller Bestimmtheit, das Opfer einer organischen Herzkrankheit zu werden, [...] und es ist um so schwieriger, ihn zu enttäuschen, da eben der nervöse Zustand, der das Uebel veranlasst, sein Gemüth in eine trübe und bedrückte Stimmung versetzt.“.
Karl Friedrich Flemming (1799-1889), ein deutscher Psychiater, charakterisierte wenige Jahre später ein ganz ähnliches, „peinliches Symptom“, das er als *Präcordialangst* bezeichnete (6).
Auch Jacob Mendes Da Costa beschrieb die während des amerikanischen Bürgerkrieges bei Armeeangehörigen häufig auftretenden Paniksymptome. 1871 erschien „On irritable heart: a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences“. Wesentliche Symptome des heutzutage als *somatoforme autonome Funktionsstörung* bekannten *Da Costa-Syndroms* sind Herzklopfen, Tachykardie, Kurzatmigkeit und Brustschmerz (7).

Im folgenden Jahr prägte Carl Friedrich Otto Westphal den Begriff der *Agoraphobie*. In seiner Schrift „Die Agoraphobie, eine neuropathische Erscheinung“ berichtet er von drei Patienten, deren Leiden sehr ähneln: Beim Überschreiten eines freien Platzes, dem Fahren im Omnibus oder dem Aufenthalt im Theater kommt es bei den Patienten zu einem heftigen Angstgefühl, einhergehend mit Beklommenheit in der Herzgegend und förmlicher Todesangst, was den Patienten entsprechende Aktivitäten unmöglich macht (8).

Eine umfassende Darstellung der Paniksymptome geht auf Sigmund Freud zurück. In einer im Jahre 1885 veröffentlichten Arbeit schlug er vor, vom Krankheitsbild der Neurasthenie eine eigenständige *Angstneurose* abzugrenzen (9). Die von Freud genannten körperlichen Symptome der Angstneurose entsprechen im Wesentlichen den noch heute gültigen Kriterien einer Panikattacke.

Die Abgrenzung des Paniksyndroms von anderen Angstneurosen erfolgte schließlich 1959 durch Donald Franklin Klein. Er begründete außerdem die medikamentöse Behandlung der Angsterkrankungen und gilt als Urheber des modernen Panik-Konzeptes (3).

Einen weiteren Meilenstein in der Geschichte der Panikstörung stellt die Arbeit der Wissenschaftler Pitts und McClure aus dem Jahre 1967 dar. Sie wiesen nach, dass die intravenöse Laktatinfusion bei Panikpatienten zur Entstehung einer Panikattacke führt, bei Gesunden jedoch keinen solchen Effekt hat (10). Durch diese Erkenntnis kamen erstmals biologische Auslöser als Ursache der Angsterkrankungen in Betracht.

1978 erfolgte mit der Einführung der *Research Diagnostic Criteria* erstmals eine systematische Einteilung der Angststörungen, die auch in die zur Zeit anerkannten Diagnosesysteme *International Classification of Diseases* (*ICD-10*, aktuell in der zehnten Revision) und *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Diseases* (*DSM-IV*, aktuell in der vierten Revision) übernommen wurde (11).

Abb. 2: Von links nach rechts: Sappho, Fresko in Pomeji **(12)**, Jacob Mendes Da Costa **(13)**, Carl Friedrich Otto Westphal **(14)** und Sigmund Freud **(15)**.

1.1.2 Wissenschaftliche Aspekte

Das ICD-10 ist das aktuelle Diagnoseschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Es wurde in Annäherung an das amerikanische Diagnoseschema DSM erstellt, erreicht aber nicht dessen Präzision. Beide Einteilungen ermöglichen die systematische Kategorisierung der Angststörungen. Weder im ICD-10 noch im DSM-IV lassen sich einzelne Panikattacken, sondern nur die Panikstörung verschlüsseln. Im ICD-10 steht die Agoraphobie hierarchisch über der Panikstörung, im DSM-IV ist das Umgekehrte der Fall. Im amerikanischen Diagnoseschema geht man davon aus, dass Panikattacken primär auftreten und sich erst sekundär agoraphobische Verhaltensweisen entwickeln. Im wissenschaftlichen Bereich wird das DSM-IV bevorzugt eingesetzt, was auch in der vorliegenden Arbeit so gehandhabt werden soll.
Zur besseren Übersicht ist die Einteilung der Angststörungen beider Diagnosesysteme im Folgenden tabellarisch aufgeführt (Tabelle 1 und 2).

Tab. 1: Unterteilung der Angststörungen nach DSM-IV (16).

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 auf Grund eines medizinischen Krankheitsfaktors
291.x	Substanzinduzierte Angststörung

Tab. 2: Unterteilung der Angststörungen nach ICD-10 (17).

F40	Phobische Störungen
F40.0	Agoraphobie
F40.00	Agoraphobie ohne Panikstörung
F40.01	Agoraphobie mit Panikstörung
F40.1	Soziale Phobien
F40.2	Spezifische (isolierte) Phobien
F40.8	Sonstige phobische Störungen
F41	Sonstige Angststörungen
F41.0	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)
F41.1	Generalisierte Angststörung
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt
F41.3	Andere gemischte Angststörungen
F41.8	Sonstige spezifische Angststörungen

1.1.3 Panikstörung und Panikattacken im DSM-IV

Die *Panikstörung* ist im Diagnosesystem DSM-IV durch wiederkehrende und unerwartet auftretende Panikattacken definiert. Als Folge wenigstens einer der Attacken muss der Betroffene über einen Zeitraum von mindestens einem Monat in anhaltender Besorgnis über das Auftreten weiterer Panikattacken sein, sich über Bedeutung und Konsequenzen sorgen oder eine deutliche Verhaltensänderung infolge der Attacken erleben.
Die körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors und andere psychische Störungen die ursächlich für die Panikattacken sein können, müssen ausgeschlossen werden.

Unter einer *Panikattacke* wiederum versteht man eine klar abgegrenzte Episode intensiver Angst und Unbehagens. In dieser Phase müssen mindestens vier der in Tabelle 3 genannten Symptome abrupt auftreten und innerhalb von zehn Minuten einen Höhepunkt erreichen. Die im DSM-IV als pathogmonomisch geltenden Symptome wurden nicht nach ihrer Häufigkeit gewählt, sondern durch ein Komitee beschlossen. Tabelle 3 stellt die im DSM-IV gelisteten Symptome (linke Spalte) den Ergebnissen einer Studie von Aronson und Logue gegenüber (rechte Spalte), in der Panikpatienten nach der Häufigkeit des Auftretens dieser Symptome im Rahmen einer Panikattacke befragt wurden (18).

Tab. 3: Symptome einer Panikattacke nach DSM-IV und deren Häufigkeit in % (16) (18).

Symptome nach DSM-IV	**Häufigkeit in %**
1. Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag	85
2. Schwitzen	83
3. Zittern oder Beben	74
4. Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot	72
5. Erstickungsgefühle	54
6. Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust	54
7. Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden	k.A.
8. Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein	83, 70
9. Derealisation oder Depersonalisation	74
10. Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden	70
11. Angst zu sterben	67
12. Taubheit oder Kribbelgefühle	59
13. Hitzewallungen oder Kälteschauer	65

Da die beschriebenen Symptome nicht spezifisch für Panikattacken sind vermuten Patienten oft, dass die Ursache ihrer Beschwerden in einer körperlichen Erkrankung liegt. Häufige Arztbesuche sind die Folge und nicht selten suchen Patienten notfallmäßig medizinische Einrichtungen auf. Zwischen einzelnen Panikattacken kann es zu beschwerdefreien Intervallen kommen in denen der Leidtragende aber immer die Befürchtung hat, plötzlich einen Anfall zu erleben. Diese ständige „Angst vor der Angst“ führt zur Entwicklung langandauernder Sorgen und zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Alltags. Etwa jeder dritte Panikpatient leidet zusätzlich unter einer *Agoraphobie* (19). Darunter versteht man die Furcht oder Vermeidung von Menschenmengen und öffentlichen Plätzen, sowie von Reisen mit weiter Entfernung von zu Hause oder ohne Begleitung. Patienten befürchten in eben solchen Situationen das Auftreten von potentiell gefährlichen oder unangenehmen Körperreaktionen, bzw. dass unter diesen Bedingungen keine Hilfe verfügbar ist. Häufig haben Betroffene eine traumatisierende Erfahrung gemacht. Ähnlich wie die Panikstörung führt die Agoraphobie unbehandelt zu einer zunehmenden Einschränkung der Lebensführung.

1.2 Epidemiologie der Panikstörung

Angststörungen stellen neben den substanzgebundenen- und affektiven Störungen die Gruppe der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen dar. In zwei großen amerikanischen Studien wird die Lebenszeitprävalenz der Angststörungen mit 14,6% bis 24,9% angegeben, die der Panikstörung mit 1,6% bis 3,5% (20) (21). In Tabelle 4 sind die Ergebnisse beider Studien hinsichtlich der Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz verschiedener Angststörungen gegenübergestellt.

Tab. 4: Lebenszeitprävalenz und 12-Monats-Prävalenz verschiedener Angststörungen, nach National Comorbidity Survey (NCS) und Epidemiologic Catchment Area (ECA), (20) (21).

	Lebenszeitprävalenz		**12-Monats-Prävalenz**	
Studie	NCS	ECA	NCS	ECA
Irgendeine Angststörung	24,9%	14,6%	17,2%	12,6%
Panikstörung	3,5%	1,6%	2,3%	1,3%
Agoraphobie	5,3%	5,2%	2,8%	5,8%
Irgendeine affektive Störung	19,3%	8,3%	11,3%	9,5%
Episode einer Major Depression	17,1%	5,9%	10,3%	5,7%
Irgendeine Substanzabhängigkeit	26,6%	16,7%	11,3%	9,5%

Im Rahmen des Bundesgesundheitssurveys fand 1998 im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums eine Erhebung zum Gesundheitszustand der Deutschen statt. Nach den dabei erhobenen Befunden erkranken Frauen etwa doppelt so häufig an Angsterkrankungen wie Männer. Für die Panikstörung wurde hier für Frauen eine Lebenszeitprävalenz von 3,9% ermittelt. Bei Männern liegt diese unter 2% (22). Etwa 60% aller Angststörungen manifestieren sich erstmals vor dem 21. Lebensjahr. Die Agoraphobie und die Panikstörung treten mit einem mittleren Ersterkrankungsalter von 26 Jahren bei Frauen deutlich früher auf als bei Männern - hier liegt das mittlere Ersterkrankungsalter bei 31 Jahren. Für Patienten mit Panikstörung ist das Risiko eine sekundäre psychiatrische Erkrankung zu entwickeln besonders hoch. Es liegt bei 52% für Depressionen, 37% für somatoforme Störungen und 16% für Alkoholabhängigkeit (23).

1.3 Ätiologie der Panikstörung

Es gibt eine Vielzahl verschiedener ätiologischer Modelle zur Entstehung der Panikstörung. Insgesamt geht man heute davon aus, dass es sich um eine komplexe, multifaktoriell bedingte Pathogenese handelt. Psychodynamische- und lerntheoretische Faktoren, genauso wie genetische Veranlagung, frühkindliche Traumata, neurobiologische und neuroanatomische Aspekte müssen berücksichtigt werden. Mittels des Stress-Vulnerabilitäts-Modells versucht man, all diese Punkte miteinander zu verbinden. Im Folgenden soll auf einige Faktoren kurz näher eingegangen werden.

Man geht davon aus dass es eine *genetische Prädisposition*, eine vererbte Veranlagung, für das Auftreten von Angststörungen gibt. In verschiedenen Familienstudien wurde das Risiko für die Entwicklung einer Panikstörung bei Verwandten von Panikpatienten mit 5,7% bis 17.3% beziffert (24). Bisher wurden etwa 350 Gene mit der Panikstörung in Verbindung gebracht. Lediglich für genetische Variationen der Katechol-O-Methyltransferase scheint ein Einfluss gesichert (25).
Panikpatienten sind nicht nur generell ängstlicher, sondern zeigen eine Überempfindlichkeit und damit verbundene Fehlinterpretation im Bezug auf körperliche Ereignisse. Dieses *kognitive Modell* der Panikstörung ist auf Clark zurückzuführen (26). Panikpatienten richten ihre Aufmerksamkeit verstärkt auf körperliche Symptome. Eine gesteigerte Herzfrequenz, Zittern oder Schwitzen werden als gefährlich wahrgenommen, beispielsweise als drohender Herzinfarkt missgedeutet. Daraufhin erfolgt auf Grund der zunehmenden Besorgnis auch eine Verstärkung der „gefährlichen“ Symptome. Für den Betroffenen wird die Erwartungsangst, also der drohende Herzinfarkt, im Sinne einer positiven Rückkoppelung bestätigt. Es entsteht ein „psychophysiologischer Teufelskreis“ aus gesteigerter Wahrnehmung und entstehendem Panikzustand. Sich entwickelnde Erwartungsangst führt dazu, dass die Wahrscheinlichkeit eine Panikattacke zu erleiden, erheblich ansteigt. Situationen und Orte, an denen Attacken scheinbar häufig auftreten, werden gemieden.

Im Rahmen eines *neuroanatomischen Modells* ist das von Gorman und Mitarbeitern beschriebene „Angstnetzwerk“ die maßgeblich an der Entstehung von Panikattacken beteiligte Schaltstelle des zentralen Nervensystems. Zu ihm gehören der Thalamus, die Amygdala, der präfrontale Kortex, das zentrale Grau, der Hippocampus, der Hypothalamus sowie der Locus coeruleus (27) (28). Die Amygdala ist dabei der Ort, von dem Panikattacken ausgehen. Nach

Eintreffen eines sensorischen Reizes für eine konditionierte Angstreaktion werden von ihr aus andere beteiligte Gebiete aktiviert. Projektionen zum Hypothalamus führen zu einer Aktivierung des Stresshormonsystems. Die Stimulation des Locus coeruleus hat eine gesteigerte Katecholaminausschüttung und eine damit verbundene Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Folge. Die einzelnen Schaltstellen des „Angstnetzwerks“ sind, wie der Name sagt, durch zahlreiche Verbindungen netzartig miteinander verknüpft. So führt beispielsweise die Aktivierung des Hirnstamms durch die Amygdala zu einer Beschleunigung der Atmung. Gleichzeitig wird diese Beschleunigung durch den Kortex und den Thalamus registriert und die Amygdala erneut angeregt.

Auch *neurobiologische* Prozesse scheinen einen Einfluss auf die Ausbildung einer Panikstörung zu haben. Experimentelle und klinische Befunde weisen auf eine Beteiligung verschiedener Neurotransmittersysteme hin.

Bei Patienten mit Panikstörung gibt es z.B. Hinweise auf eine gestörte serotoninerge Neurotransmission. Es wird vermutet dass ein Serotoninmangel vorliegt (29) (30). Unterstützt wird diese Ansicht dadurch, dass eine Behandlung der Panikstörung mit selektiven Serotonin-Rückaufnahme- Inhibitoren (SSRIs) nach einer längeren Zeit zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik führt. SSRIs bewirken durch die Hemmung eines Proteins die verzögerte Wiederaufnahme des Serotonins in die präsynaptische Zelle. Auf diese Weise kann also ein Mangel ausgeglichen werden.

Wird Patienten vor dem Hervorrufen einer Panikattacke durch CO_2 Inhalation ein Serotoninvorläufer verabreicht, ist die Intensität der Attacke deutlich vermindert (31). Bei Gesunden konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Durch bildgebende Verfahren konnte außerdem nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Panikstörung in einigen Gehirnregionen ein Mangel verschiedener Serotoninrezeptoren besteht (32) (33). Neben den genannten Ergebnissen verschiedener Studien gibt es noch viele weitere, die diese „Serotonin-Mangel-Hypothese“ unterstützen.

Andere Autoren gehen jedoch genau vom Gegenteil aus, nämlich dass bei Patienten mit Panikstörung eine erhöhte Serotoninkonzentration vorliegt, oder die Rezeptoren der Neurone besonders empfindlich sind (34) (35). Der direkte Serotoninagonist Meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) bindet mit einer hohen Affinität an 5-HT_2C Rezeptoren. Durch die orale Einnahme einer bestimmten Menge an m-CPP wird bei Patienten mit Panikstörung Angst ausgelöst, bei Gesunden jedoch nicht (36). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass bei Panikpatienten eine Hypersensibilität dieser Rezeptoren vorliegt. Gleichzeitig konnten andere Autoren eine

Hyposensitivität prä- und postsynaptische 5-HT_{1A} Rezeptoren nachweisen (37). Auf die Gabe von Ipsapiron, einem Agonisten dieser Rezeptoren, reagieren Panikpatienten mit einer abgeschwächten Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System = HPA-System) und einem verminderten Absinken der Körpertemperatur. Es ist denkbar dass eine Störung des Gleichgewichts dieser beiden Rezeptortypen zu einer erhöhten Angstbereitschaft beiträgt.

Auch Einflüsse des noradrenergen Transmittersystems werden diskutiert. Etwa 70% des im Gehirn nachweisbaren Noradrenalins werden im Kerngebiet des Locus coeruleus produziert. Dessen Aktivität wird über präsynaptische α-2-Adrenorezeptoren moduliert. Durch Stimulation dieser Rezeptoren wird die Noradrenalinfreisetzung vermindert. Yohimbin, ein α-2-Rezeptor-Antagonist, bewirkt eine Zunahme der Aktivität des Locus coeruleus und löst bei Patienten mit Panikstörung gehäuft Angstattacken aus. Es wird daher angenommen, dass bei Panikpatienten eine Hypersensitivität dieser Rezeptoren besteht (38).

Des Weiteren gibt es bei betroffenen Patienten Hinweise auf eine erhöhte Aktivität des HPA-Systems. Durch physischen oder psychischen Stress kommt es in paraventrikulären Neuronen des Hypothalamus zu einer vermehrten Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH). Über das portale Gefäßsystem gelangt CRH zum Hypophysenvorderlappen und stimuliert dort die Freisetzung des Adrenocortikotrophen Hormons (ACTH). ACTH wiederum wird in den Blutkreislauf freigegeben und steigert die Kortisolsekretion der Nebennierenrinde.
Die CRH Sekretion steht unter dem Einfluss verschiedener Neurotransmitter. Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin und Acetylcholin haben im Gegensatz zu Gamma-Aminobuttersäure (GABA) einen stimulierenden Effekt auf die CRH Ausschüttung (39) (40). Für das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist eine hemmende Wirkung auf allen Ebenen des HPA-Systems bekannt. Der wichtigste Kontrollmechanismus des Stresshormonsystems ist aber ein autoregulatorischer Feedback-Mechanismus. Kortisol hemmt die ACTH Sekretion und unterdrückt eine weitere CRH Freisetzung. Kortisol wirkt außerdem auch auf den Hippocampus und die Amygdala. Die Amygdala vermittelt über zahlreiche Efferenzen typische Angstreaktionen (s.o.).

Da bei Panikpatienten nach der Gabe verschiedener Substanzen (z.B. Koffein, Cholezystokinin, Laktat) Panikattacken ausgelöst werden können ist es naheliegend, dass an deren Entstehung noch weiterer Neurotransmittersysteme als die hier dargestellten beteiligt sind. Durch die

Interaktion der verschiedenen Transmittersysteme beeinflusst die Fehlfunktion eines Systems auch alle Anderen. Damit greifen viele Substanzen auf direkte oder indirekte Weise das „Angstnetzwerk“ an unterschiedlichen Stellen an und führen zu einem gemeinsamen Ergebnis.

1.4 Therapie der Panikstörung

In der Behandlung der Panikstörung kommen überwiegend pharmakologische und verhaltenstherapeutische Therapiekonzepte zum Einsatz. In diversen Studien und Metaanalysen werden beide Verfahren als gleichermaßen wirksam und in Kombination oft als effektivste Therapiemethode beschrieben (41). Im Folgenden soll nur kurz auf diese eingegangen werden.

1.4.1 Pharmakotherapie

Hierbei stehen eine Reihe verschiedener Substanzklassen zur Verfügung. Bewährt hat sich der Einsatz von SSRIs, trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die in Deutschland zur Therapie der Panikstörung zugelassenen Medikamente und deren häufigste Nebenwirkungen.

Tab. 5: In Deutschland für die Therapie der Panikstörung zugelassene Medikamente und deren häufigste Nebenwirkungen (42).

Substanzklasse	**Wirkstoffnamen**	**Nebenwirkungen**
SSRI	Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin	Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Sexuelle Funktionsstörungen
Trizyklische Antidepressiva	Clomipramin	Anticholinerge Wirkung, Sedierung, Gewichtszunahme
SSNRI	Venlafaxin	Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen
Benzodiazepine	Alprazolam, Clonazepam, Lorazepam	Sedierung, Suchtgefahr

SSRIs gelten als Medikament der ersten Wahl (42). Die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren SSRIs wurde in zahlreichen doppelblind placebokontrollierten Studien nachgewiesen, eine Zusammenfassung geben Bakker und Mitarbeiter (43). Im Gegensatz zu Benzodiazepinen besteht in der Anwendung der selektiven Serotonin–Rückaufnahme–Inhibitoren kein Gewöhnungs- oder Missbrauchsrisiko. Das Nebenwirkungsprofil ist deutlich milder als beim Einsatz trizyklischer Antidepressiva (42). In einer Meta-Analyse werden für die Therapie mit SSRIs Abbruchraten von 18% gegenüber 31% beim Gebrauch trizyklischer Antidepressiva beschrieben (44). Dabei konnte hinsichtlich der Wirksamkeit kein Unterschied zwischen den beiden Substanzklassen festgestellt werden. In den ersten Tagen nach Eindosierung kann sich die Paniksymptomatik zunächst noch verschlechtern. In solchen Fällen scheint die Kombination mit Benzodiazepinen sinnvoll zu sein (45). Mit einer Latenz von zwei bis sechs Wochen tritt die Wirkung der SSRIs ein. Als ursächlich für den späten Wirkungseintritt werden unter Anderem Adaptationsprozesse an Rezeptoren oder direkte Einflüsse auf die Amygdala diskutiert (46) (47).

Von Donald F. Klein wurde erstmals die Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva, damals die des Imipramins, in der Behandlung der Panikstörung nachgewiesen (48). Wegen der besonders für Panikpatienten als schwer empfundenen Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Tachykardien sollten diese Medikamente nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden.

Auch der selektive Serotonin und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor Venlafaxin ist in der Behandlung der Panikstörung wirksam (49). In einer placebokontrollierten Studie von 2007 wurde der Effekt von Venlafaxin und Paroxetin miteinander verglichen. Das Ergebnis zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit beider Substanzklassen. Beide waren der Placebogruppe überlegen (50).

Benzodiazepine zeigen im Vergleich zu SSRIs einen rascheren Wirkungseintritt sowie ein geringeres Spektrum an Nebenwirkungen. Die Anwendung sollte jedoch auf Grund des hohen Gewöhnungs- und Missbrauchsrisikos auf die Akuttherapie oder als Bedarfsmedikation beschränkt bleiben. In einer Studie aus dem Jahre 2003 konnte allerdings nachgewiesen werden, dass trotz anders lautender Therapieempfehlungen Benzodiazepine die in der Behandlung der Panikstörung noch immer am häufigsten eingesetzten Medikamente sind (51).

1.4.2 Psychotherapie

In der Behandlung der Panikstörung gibt es eine große Breite an psychotherapeutischen Verfahren (z.B. Verhaltenstherapie, Psychoedukation, Familientherapie, psychoanalytische Therapie, Gesprächstherapie, Entspannungsverfahren). Die Verhaltenstherapie gilt als Therapieform der ersten Wahl. In großen Meta-Analysen wurde gezeigt, dass deren Wirksamkeit in der Behandlung der Panikstörung mindestens genauso gut wie die einer pharmakologischen Therapie ist (52) (53) (54). Im Rahmen der Verhaltenstherapie kommen hauptsächlich *kognitive Verfahren* und *Expositionstechniken* zum Einsatz.

Die *kognitive Verhaltenstherapie* beruht auf dem Prinzip der klassischen Konditionierung. Fehlerhafte kognitive Muster sollen interpretiert und korrigiert werden. Der Patient soll zu der Erkenntnis kommen, dass Paniksymptome ungefährlich sind und genauso willkürlich wie kontrolliert herbeigeführt werden können (z.B. Schwindel durch Drehen).

Expositionsverfahren werden zur Behandlung von Panikattacken mit agoraphobischem Vermeidungsverhalten empfohlen. Bei reinen Panikattacken ist diese Therapieform nicht wirksam (55). Ziel der Expositionstherapie ist der Abbau von Flucht- und Vermeidungsverhalten. Patienten sollen trotz unangenehmer Körpergefühle bis zu einem Abklingen der Symptomatik in der jeweiligen Situation verbleiben. Dadurch sollen sie lernen, dass ihre Angst auch ohne Flucht, nach Überschreiten eines gewissen Punktes, wieder abnimmt. Die Exposition kann als *systematische Desensibilisierung* oder als *Flooding-Therapie* durchgeführt werden. Bei erstgenannter Variante findet Schritt für Schritt eine Annäherung an die angstauslösende Situation statt. Bei der *Flooding-Therapie* hingegen kommt es zu einer Überflutung mit angstauslösenden Reizen. Der Patient soll erfahren, dass auch intensivste Angst und Panik durch einen Verbleib in der Situation abklingen.

1.4.3 Kombinationstherapie

Eine große Metaanalyse ergab dass in der Behandlung der Panikstörung die Kombinationstherapie, bestehend aus pharmakologischen Verfahren und Expositionstraining, der Monotherapie deutlich überlegen ist (55). Auch Apeldoorn und Mitarbeiter beschrieben, dass SSRIs in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie einer rein pharmakologischen oder psychotherapeutischen Therapie vorzuziehen sind (56).

1.5 Sport und Psyche

1.5.1 Ein gesunder Geist in einem gesunden Körper

Körperliche Aktivität ist wichtig für Gesundheit und das allgemeine Wohlbefinden. Aktive Menschen sind weniger gestresst, zufriedener und berichten von einer höheren Lebensqualität. In Kombination mit gesunder Ernährung kann das Risiko der Entwicklung eines Diabetes Mellitus, einer koronaren Herzkrankheit oder eines arteriellen Hypertonus durch ausreichend Bewegung reduziert werden (57). Körperliche Betätigung leistet nachweislich auch einen positiven Beitrag in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss von Sport auf affektive Erkrankungen, besonders im Bereich der Depressionen, untersuchten.

1.5.2 Sport und Depressionen

Laut einer großen prospektiven Studie ist die Neuerkrankungsrate für depressive Störungen bei Probanden mit geringer körperlicher Aktivität etwa doppelt so hoch, wie für sportlich aktive Personen (58). In einer Untersuchung von 1000 Jugendlichen zeigte sich, dass regelmäßiges Ausdauertraining mit einem positiverem Selbstbild assoziiert ist. Bei den körperlich aktiven Jugendlichen ergaben sich außerdem niedrigere Angst- und Depressionswerte in psychometrischen Skalen. Der Konsum von Alkohol, Zigaretten und Drogen war signifikant geringer als bei einer körperlich inaktiven Vergleichsgruppe (59).

Blumenthal und Mitarbeiter beschrieben den positiven Einfluss eines viermonatigen Trainings bei Patienten mit Major Depression (60). 156 erkrankte Patienten wurden drei Gruppen zugeteilt. Gruppe 1 trainierte unter Anleitung dreimal wöchentlich 45 Minuten. Die Patienten der Gruppe 2 wurden mit Sertralin behandelt und Gruppe 3 erhielt eine Kombinationstherapie aus genanntem Training und Sertralin. Nach 16 Wochen Behandlung kam es in allen drei Gruppen zu einer klinisch und statistisch signifikanten Reduktion der zuvor bestandenen Symptomatik. Dabei gab es insgesamt kaum einen Unterschied innerhalb der Gruppen. Von den 156 Patienten erfüllten etwa 60% der Trainingsgruppe, 68% der Sertralingruppe und 65% der Gruppe mit Kombinationstherapie nicht mehr die DSM-IV Kriterien einer Major Depression. In der Sertralin-Gruppe kam es zu einem schnelleren Behandlungserfolg. Patienten, die zu Studienbeginn milder ausgeprägte Symptome der Depression zeigten, profitierten mehr von einer Kombinationstherapie als diejenigen mit stärkerer Symptomatik. Im Rahmen einer Follow-up-Untersuchung zeigten die remittierten Patienten der Sportgruppe eine deutlich niedrigere Rückfallrate, als die Patienten der beiden anderen Gruppen (61).

1.5.3 Sport und Panikstörung

Viele Studien, die sich mit angst- oder panikmindernden Effekten von Sport bei Patienten mit Panikstörung beschäftigten, haben ein mehrwöchiges Ausdauertraining im aeroben Leistungsbereich zur Grundlage. Dass regelmäßiges Training einen anxiolytischen Effekt hat, beschreibt Dractu in drei Fallbeispielen (62). Drei Frauen mit Panikstörung erlebten unabhängig voneinander, dass Frequenz und Intensität ihrer Panikattacken durch kontinuierliches Training deutlicher gemindert werden konnten, als durch vorhergehende Pharmakotherapie.
In einer randomisierten, klinischen Studie von 2010 wurde der Effekt eines zehnwöchigen Lauftrainings mit einem über zehn Wochen durchgeführten Entspannungstraining verglichen. Die 75 teilnehmenden Patienten mit Panikstörung erhielten zusätzlich täglich 40 mg Paroxetin oder ein Placebo. Die Behandlung mit Paroxetin zeigte in beiden Sportgruppen einen signifikant stärkeren Effekt als die Gabe eines Placebos. Eher entgegen den Erwartungen konnte zwischen Laufgruppe und Entspannungsgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (63).

Die anxiolytische Wirkung einer einmaligen körperlichen Betätigung wurde bisher nur wenig systematisch untersucht. In einem Fallbericht von 1974 beschreibt Orwin den positiven therapeutischen Effekt einmaligen Laufens bei einer Patientin mit spezifischer Phobie (64). In Studien mit gesunden Probanden wurde nachgewiesen, dass Belastung auf dem Fahrradergometer, direkt vor CO_2 induzierten Paniksymptomen, das Ausmaß der Symptomatik reduziert (65) (66). Dass Sport im aeroben Leistungsbereich, akut vor einer durch Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) induzierten Panikattacke, zu einer signifikanten Minderung der Häufigkeit hervorgerufener Attacken führt, wurde 2005 beschrieben (67). Die erste und neben der hier genannten auch einzige Studie, in der die akut anxiolytischen Effekte von Sport bei Patienten mit Panikstörung untersucht wurden, stammt von Esquivel und Mitarbeitern (68).

In manchen Studien wird allerdings auch ein angstauslösender, bis hin zu Panikattacken induzierender Effekt von Sport beschrieben (69) (70) (71). Auf Grundlage verhaltenstherapeutischer Erklärungsmodelle für die Entstehung der Panikattacke wird angenommen, dass bei Panikpatienten eine veränderte Körperwahrnehmung besteht. Ein interozeptiver Stimulus triggert möglicherweise das Auftreten einer Panikattacke. Sport und die im Zusammenhang entstehenden körperlichen Veränderungen (Schwitzen, beschleunigte Atmung, gesteigerte Herzfrequenz), könnten missinterpretiert werden und einen solchen interozeptiven Stimulus darstellen. Da ein Teil der bei Sport aufgetretenen Panikattacken eher

zufällig im Rahmen von Untersuchungen beobachtet wurde oder Daten durch retrospektive Selfratings erhoben wurden, ist ein anxiogener Effekt körperlicher Betätigung eher hinterfragend zu betrachten.

Bisher gibt es keine Studie, in der Ergebnisse der Wirkung von Sport auf induzierte Panikattacken von gesunden Probanden mit denen von Patienten verglichen wurden. Eine systematische Untersuchung über die möglichen Unterschiede der induzierten Symptomatik liegt nicht vor.

1.6 Die experimentelle Provokation von Panikattacken

Panikattacken treten plötzlich und ohne spezifischen Auslöser auf. Auf Grund dieser Tatsache ist es ausgesprochen schwierig, sie systematisch zu untersuchen. Erst die experimentelle Provokation lässt eine gezielte und planbare Entstehung von Panikattacken zu und ermöglicht somit deren standardisierte Betrachtung.
Abhängig vom Wirkmechanismus der panikogenen Substanz unterscheidet man *respiratorische* von *pharmakologischen Provokationsverfahren*. Im Folgenden werden beide Verfahren nur kurz dargestellt bevor dann ausführlich auf die Wirkweise und Besonderheiten des CCK-4 eingegangen wird.

1.6.1 Respiratorische Provokationsverfahren

Paniksymptome werden hierbei durch eine Veränderung des ph-Wertes sowie des pCO_2 verursacht. Medulläre Chemorezeptoren registrieren diese Veränderung, was letztendlich zur Stimulation der Atmung führt. Das Stresshormonsystem spielt hierbei nur eine untergeordnete Rolle. Zu den respiratorischen Provokationsverfahren zählen die 1967 durch Pitts und McClure beschriebene Laktatinfusion sowie die forcierte Kohlendioxidinhalation (10).

1.6.2 Pharmakologische Provokationsverfahren

Zu den pharmakologischen Provokationsverfahren zählen m-CPP, Fenfluramin, der α_2-Andrenorezeptor-Antagonist Yohimbin und Koffein. Hierbei sind rezeptorassoziierte Mechanismen für die Entstehung von Panikattacken verantwortlich. Die Atmung wird nicht beeinflusst, jedoch das Stresshormonsystem.

CCK-4 stimuliert sowohl das Stresshormonsystem, als auch die Atmung und nimmt daher eine Sonderstellung zwischen pharmakologischen und respiratorischen Provokationsverfahren ein. Seine genaue Funktionsweise ist unbekannt.

1.6.3 Cholezystokinin-Tetrapeptid

Cholezystokinin gehört zu einer Gruppe von Peptidhormonen, die im Gastrointestinaltrakt und im zenteralen Nervensystem vorkommen. Das aus dem Vorläuferprotein ProCCK entstehende CCK umfasst 33 Aminosäuren und wird durch enzymatische Spaltung in weitere biologisch aktive Fraktionen zerlegt, wie z.B. CCK-58, CCK-39, CCK-22, CCK-8 und CCK-4 (72). Das Cholezystokinin Octapeptid (CCK-8) ist die im ZNS am häufigsten vorkommende Form des CCKs (73). Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) hingegen ist nur in sehr geringen Mengen im ZNS des Menschen nachweisbar und ist das Spaltprodukt mit der kürzesten Aminosäurekette.

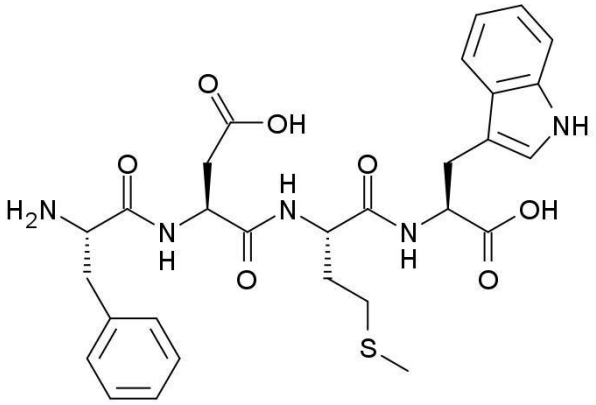

Abb. 3: Molekülstruktur des CCK-4 **(74)**

Als Hormon des Magen-Darm-Traktes ist das Polypeptid CCK schon seit 1928 bekannt (75). 1975 wiesen Vanderhaeghen und Mitarbeiter erstmals nach, dass auch im zentralen Nervensystem ein „dem Gastrin ähnliches Peptid“ in großen Mengen vorkommt (76). Dieses Peptid konnte später als sulfatiertes Cholezystokinin-8 identifiziert werden (CCK-8_S) (77) (78). In den darauf folgenden Jahren entdeckte man weitere CCK-Peptide und konnte auch deren Existenz im ZNS des Menschen und anderer Säuger nachweisen (79).

Cholezystokinin-Rezeptoren

CCK-Rezeptoren gehören zur Familie der G Protein-gekoppelten Rezeptoren und existieren im zentralen Nervensystem, sowie im peripheren Gewebe. Bisher konnten zwei Subtypen

identifiziert werden: der periphere Rezeptor Typ-A (je nach Literatur auch als Typ-1 bezeichnet) und Rezeptor Typ-B (auch Rezeptor Typ-2) (80).
Der Typ-A Rezeptor weist eine besonders hohe Affinität für CCK-8s auf. Er kommt hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt vor, findet sich aber auch in Teilen des ZNS (Area Postrema, Nucleus tractus solitarius) wieder (81).
Der CCK-B Rezeptor stellt die überwiegende CCK Rezeptorform des ZNS dar. CCK-4 ist ein zentraler Agonist dieses Rezeptors.

CCK-4 als panikogene Substanz

Auf die anxiogene Wirkung des CCK-4 kam man eher zufällig. Im September 1979 wollte der dänische Wissenschaftler Jens Rehfeld den Einfluss des Peptides auf die Sekretion von Wachstumshormonen untersuchen. Er und einer seiner Mitarbeiter injizierten sich im Selbstversuch gegenseitig Cholezystokinin-Tetrapeptid. Beide erlebten einen Zustand, der allen klassischen Symptomen einer Panikattacke entsprach und etwa 20-25 Minuten anhielt (82). Daraufhin wurde CCK-4 weiter untersucht. De Montigny beschrieb erstmals in einer Studie, dass CCK-4 bei Gesunden zum Auftreten „Panik-ähnlicher Attacken“ führt (83). Bradwejn und seine Mitarbeiter zeigten, dass dieser Effekt auch bei Patienten mit Panikstörung zu beobachten ist (84).

Die Bedeutung von Cholezystokinin bei natürlich auftretenden Panikattacken konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Patienten mit Panikstörung reagieren deutlich empfindlicher auf die Gabe von CCK-4, als gesunde Kontrollpersonen (85). Durch intravenöse Gaben von 50 µg CCK-4 konnte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie bei allen untersuchten Panikpatienten und nur bei 47% der gesunden Probanden eine Panikattacke ausgelöst werden. Man hat außerdem feststellen können, dass bei Patienten mit Panikstörung die CCK-8s Konzentration im Liquor deutlich geringer ist, als bei Gesunden oder Patienten ohne Panikstörung (85). Diese Beobachtungen erlauben die Vermutung, dass bei Panikpatienten eine Fehlregulation im CCK-System vorliegt. Bei der Genese der Panikattacken spielt vermutlich auch die Interaktion zwischen CCK-System und weiteren Neurotransmittersystemen eine Rolle.

1.7 Sportmedizinische Grundlagen

1.7.1 Spiroergometrie

Unter der Spiroergometrie, bzw. Ergospirometrie, versteht man die Messung von Atemgasen während zunehmender körperlicher Belastung. Die Testperson trägt während dieser Belastung, die z.B. auf einem Laufband erfolgt, eine den Mund und die Nase umschließende Maske. An dieser Maske befindet sich ein Volumensensor zur Messung des ventilierten Luftvolumens. Über ein Schlauchsystem wird ein Teil der Expirationsluft zu Gassensoren im Spiroergometriegerät geleitet, wo ihr Gasgehalt analysiert wird. Der prozentuale Gasgehalt der Expirationsluft wird mit dem der Umgebungsluft verglichen. Die wichtigsten Atemgasparameter sind das Atemminutenvolumen (AV), die Sauerstoffaufnahme (VO_2), die Kohlendioxidabgabe (VCO_2) und die Atemfrequenz (AF). Aus dem Verhältnis des ausgeatmeten Kohlendioxids (CO_2) zum eingeatmeten Sauerstoff (O_2) ergibt sich der respiratorische Quotient (RQ), der Aufschluss über die Verbrennungsleistung der Muskeln gibt (86).

1.7.2 Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max)

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max), auch maximale aerobe Kapazität genannt, bezeichnet die maximale Menge an Sauerstoff, die man unter körperlicher Ausbelastung aufnehmen, transportieren und in den Zellen verwerten kann. Sie ist ein wichtiger leistungsbestimmender Faktor im Sport. Zur besseren Vergleichbarkeit verwendet man die relative VO_2max, die in (ml/min)/kg Körpergewicht angegeben wird. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist abhängig von Trainingszustand, Alter und Geschlecht und kann über die Laktatkonzentration oder die O_2-Leistungskurve bei der Spiroergometrie bestimmt werden. Für untrainierte Männer im dritten Lebensjahrzehnt beträgt die maximale Sauerstoffaufnahme etwa 40 (ml/min)/kg, für untrainierte Frauen der gleichen Altersgruppe ca. 35 (ml/min)/kg. Weltklasseathleten können eine VO_2max von 85-90 (ml/min)/kg erreichen (87).

Die maximale Sauerstoffaufnahme steht eng im Zusammenhang mit der maximalen Herzfrequenz (HF_{max}). Ein Richtwert für diese berechnet sich aus 220-Lebensalter in Jahren. Bei einer Belastung von 80% HF_{max} liegt die VO_2max bei etwa 70% (88).

1.7.3 Energiegewinnung der Muskelzelle

Um Leistung erbringen zu können, benötigt jede Zelle, besonders die Muskelzelle, Energie. Die für die Energiebereitstellung des Skelettmuskels wichtigste Verbindung ist Adenosintriphosphat (ATP). Wird in der Zelle Energie benötigt, kann diese unmittelbar durch die Abspaltung eines

Phosphatrestes vom ATP freigesetzt werden. Bei diesem Vorgang wird Adenosintriphosphat zu Adenosindiphosphat (ADP) umgewandelt. ATP kommt im Muskel nur in relativ geringen Mengen vor und wäre nach ein bis drei maximalen Muskelkontraktionen aufgebraucht. Um die Speicher schnell wieder aufzufüllen gibt es abhängig von der Belastungsdauer- und -intensität verschiedene Wege.

Bei Belastungsintensitäten zwischen 40-60% der maximalen Sauerstoffaufnahme wird ATP hauptsächlich über die Fettverbrennung resynthetisiert. Der respiratorische Quotient liegt um 0,7 – es kann also noch mehr Sauerstoff über die Atmung aufgenommen werden, als CO_2 abgegeben wird. Dem Körper steht noch ausreichend Sauerstoff zur Verfügung, um Energie ausschließlich durch die Oxidation desselben bereitzustellen. Es erfolgt eine *aerobe Energiebereitstellung*.
Mit zunehmender Belastungsintensität beginnt die Kohlenhydratverbrennung. Im Blut lässt sich zu dieser Zeit bereits eine Erhöhung des Laktatwerts bis 2 mmol/L feststellen, eine Laktatanhäufung kann allerdings noch verhindert werden. Der respiratorische Quotient steigt an und nähert sich mit zunehmender Intensität dem Wert 1,0. Man bezeichnet diesen Bereich als *aerobe Schwelle*. Erst wenn die Belastung weiter ansteigt, also so viel Energie benötigt wird, dass die Sauerstoffaufnahme über die Atmung nicht mehr ausreicht, tritt mehr und mehr die *anaerobe Energiegewinnung* in Kraft. Der Wechsel von der oxidativen zur anaeroben Energiegewinnung wird als *aerob-anaerobe Schwelle* (auch anaerobe Schwelle) bezeichnet und ist durch Laktatwerte um 4 mmol/L gekennzeichnet. Bei untrainierten entspricht dies einem VO_2max von ca. 50-70%. Nach Erreichen der anaeroben Schwelle ist kaum mehr mit einem größeren Leistungszuwachs zu rechnen, die Leistungsgrenzen sind annähernd erreicht.

2. Fragestellung

Regelmäßige körperliche Betätigung stärkt das allgemeine Wohlbefinden und hat einen positiven Einfluss auf psychiatrische Erkrankungen. Ausdauertraining kann in der Behandlung von Depressionen zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomausprägung führen. Regelmäßiges Training scheint außerdem einen angstmindernden Effekt zu haben. Körperliche Belastung, direkt vor dem Auslösen einer Panikattacke, hat bei gesunden Probanden einen anxiolytischen Effekt. Der Einfluss einer einmaligen Belastung bei Patienten mit Panikstörung, unmittelbar vor dem Einsetzen einer Panikattacke, ist bisher nur in einer Studie untersucht worden. Auch hier zeigte sich ein anxiolytischer Effekt von Sport. Als panikogene Substanz wurde dabei CO_2 eingesetzt. Ob und inwieweit sich die hervorgerufenen Symptome bei Patienten und Probanden unterscheiden, ist unklar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob körperliche Betätigung im aeroben Leistungsbereich das Auftreten von CCK-4 induzierten Panikattacken bei gesunden Probanden und Patienten mit Panikstörung beeinflusst. In diesem Zusammenhang soll auch die subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Intensität der Panikattacken betrachtet werden.
Nach bisheriger Datenlage wird ein akut antipanischer Effekt von Sport, sowohl bei den Patienten, als auch bei den Probanden, vermutet. Die Häufigkeit und die Intensität der Panikattacken sollte durch körperliche Belastung reduziert werden. Als panikogene Substanz soll CCK-4 eingesetzt werden. Die einmalige körperliche Betätigung soll an den Trainingszustand jedes Einzelnen angepasst sein und im aeroben Leistungsbereich stattfinden.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich die durch Sport und CCK-4 hervorgerufenen Symptome zwischen Patienten und Probanden hinsichtlich ihrer Ausprägung und Veränderung unterscheiden. Dazu sollen physische (somatische) und psychische Symptome (Angst) getrennt voneinander beurteilt werden. Eine Hypothese ist, dass Patienten die durch Sport auftretenden körperlichen Symptome stärker wahrnehmen, als Gesunde.

3. Methoden

Zum besseren Verständnis wird der Studienablauf zunächst kurz beschrieben und im Folgenden ausführlich erklärt.

Im Rahmen der Studie wurden 12 Patienten mit Panikstörung und 12 gesunde Probanden untersucht. Alle Teilnehmer wurden zu zwei Terminen in die Räumlichkeiten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte einbestellt. An beiden dieser Termine wurde zum Auslösen einer Panikattacke CCK-4 in entsprechender Dosis appliziert (89). Um den möglichen Effekt von unmittelbar vor einer Panikattacke durchgeführter körperlicher Betätigung untersuchen zu können, mussten sich die Studienteilnehmer an einem der beiden Untersuchungstage vor CCK-4 Gabe 30 Minuten bewegen (Sport Kondition). Am anderen Tag verblieben alle zu Untersuchenden während des gesamten Versuchsablaufs in Ruhe (Ruhe Kondition).

Das Versuchsprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité Campus Mitte genehmigt.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Untersucht wurden nur Patienten, bei denen die DSM-IV Diagnose einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie vorlag. Diese Patienten sollten zwischen 18-65 Jahre alt und in ausreichendem Maße in der Lage sein, sich mit dem Untersucher zu verständigen, Fragen zu beantworten und Fragebögen - bzw. Skalen - auszufüllen. Zum Ausschluss führte es wenn neben der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie noch eine weitere psychiatrische Erkrankung vorlag. Wichtig war auch dass die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mit Psychopharmaka behandelt wurden, bzw. eine Behandlung mindestens drei Halbwertszeiten des entsprechenden Medikamentes zurücklag.

Um später die Ergebnisse der Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurden gesunde Probanden entsprechend des Alters und Geschlechts der Patienten ausgewählt. Keiner der Probanden litt an einer psychiatrischen Erkrankung. Angststörungen in der Familienanamnese bestanden ebenfalls nicht.

Weitere Ausschlusskriterien für beide Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tab. 6: Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden

Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden:
▪ Vorliegen einer anderen psychiatrischen Erkrankung ▪ Erkrankungen des ZNS, Epilepsie ▪ akute Suizidalität ▪ schwerwiegende internistische Erkrankungen ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ kurzzeitig zurückliegende Störung des Tag/Nacht- Rhythmus ▪ Vorbehandlung mit Psychopharmaka, die weniger als drei Halbwertszeiten des Medikamentes vor der Untersuchung zurückliegt ▪ Auffälligkeiten währen der sportmedizinischen Voruntersuchung ▪ Substanzmissbrauch ▪ $VO_2max > 55$ (ml/min)/kg

3.2 Rekrutierung

Rekrutiert wurden Patienten die sich im Zeitraum der Studiendurchführung im ambulanten oder stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte befanden.

Die Probandenrekrutierung erfolgte telefonisch unter Zuhilfenahme bestehender Probandenlisten der oben genannten Klinik.

Mit allen Patienten und Probanden wurde in einem ersten Gespräch über die generelle Bereitschaft zur Studienteilnahme gesprochen, sowie Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Alle Teilnehmer wurden über den Versuchsablauf informiert und auf mögliche Komplikationen, z.B. beim Legen der Verweilkanüle, hingewiesen. Ihnen wurde mitgeteilt, dass das Ziel der Studie die Bestimmung der Verhaltenseffekte von körperlicher Betätigung auf CCK-4 induzierte Symptome sei. Nach ausführlicher Aufklärung gaben alle ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Diese erfolgte freiwillig und für Patienten unentgeltlich. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100€, wahlweise in bar ausgezahlt oder auf ein Konto überwiesen.

Alle Teilnehmer mussten vor der eigentlichen Versuchsdurchführung zu einer sportmedizinischen Untersuchung am Institut für Sportmedizin der Charité Campus Benjamin

Franklin. Dort erfolgte eine ausführliche medizinische Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung, deren Ergebnis schriftlich festgehalten wurde.

3.3 Patienten- und Probandenkollektiv

In die Studie konnten 12 an Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie leidende Patienten eingeschlossen werden. Darunter befinden sich neun Frauen und drei Männer im durchschnittlichen Alter von 31,9 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 7,8 Jahre.
Die Kontrollgruppe besteht aus 12 gesunden Probanden, ebenfalls neun Frauen und drei Männern. Das mittlere Alter beträgt bei einer Standardabweichung von 8,4 Jahren 30,9 Jahre.

3.4 Sportmedizinische Voruntersuchung

Alle Patienten und Probanden unterzogen sich vor der Versuchsdurchführung einer sportmedizinischen Voruntersuchung im Institut für Sportmedizin der Charité am Campus Benjamin Franklin, unter der Leitung von Herrn PD Dr. Dimeo. Diese Untersuchung erfolgte um den Gesundheitszustand der Teilnehmer zu kontrollieren, sowie um deren Trainingszustand zu ermitteln. Ein zu hoher Trainingszustand, ausgedrückt in einer maximalen Sauerstoffaufnahme von mehr als 55 (ml/min)/kg, führte zum Studienausschluss. Um die im späteren Versuch angewandte körperliche Betätigung für jeden Teilnehmer entsprechend seines Leistungsvermögens dosieren zu können, wurde die individuelle aerob-anaerobe Schwelle ermittelt. Dazu wurde eine Laufbandspiroergometrie mit dem *MetaLyzerII* der Firma Cortex und einem Laufband der Firma *h/p/cosmos* durchgeführt (Abbildung 4).

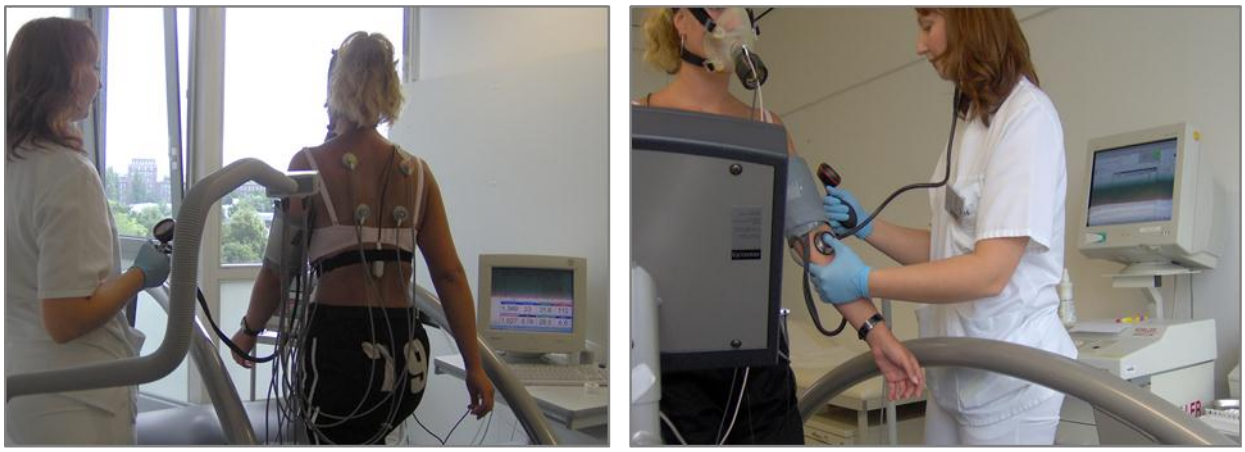

Abb. 4: Laufbandspiroergometrie

Bei der Spiroergometrie wurden neben der zu erreichenden Herzfrequenz auch diejenigen Laufbandeinstellungen ermittelt (Steigung und Geschwindigkeit), bei denen die Untersuchten 70% ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme erreichten. Abhängig vom geschätzten Trainingszustand wurden die Teilnehmer dazu bei konstanter Geschwindigkeit und sich aller zwei Minuten erhöhender Steigung bis zur Erschöpfung belastet. Die Untersuchung wurde abgebrochen wenn die Patienten oder Probanden wie vorher besprochen mitteilten, eine weitere Belastung nicht mehr aushalten zu können oder diese aus medizinischer Sicht nicht mehr tragbar war. Parallel zur Spiroergometrie erfolgte eine vollautomatische EKG Ableitung sowie die regelmäßige Blutdruckmessung. Abbruchkriterium war beispielsweise ein pathologisches EKG oder ein systolischer Blutdruck ≥ 240 mm/Hg. Die bei der Untersuchung gewonnenen Daten wurden durch die vorinstallierte Software ausgewertet und als Protokoll ausgegeben. Die komplette sportmedizinische Untersuchung dauerte ca. 50 Minuten.

3.5 Experimentelle Panikprovokation

Um die gewünschte Symptomatik einer Panikattacke auszulösen, wurde CCK-4 der Firma *Clinalfa* (Laufelfingen, Schweiz) verwendet, das bis zum Versuchstag bei -30°C gelagert wurde. Patienten wurden 25µg und den Probanden 50µg CCK-4 in jeweils 2ml isotoner Kochsalzlösung intravenös verabreicht.

3.6 Dokumentation des Versuchsablaufes

Zur Dokumentation des Untersuchungsablaufs wurde an beiden Versuchstagen ein Protokoll entsprechend der durchgeführten Kondition (Sport oder Ruhe) verwendet. Auf diesem Protokoll wurden unter Anderem der genaue zeitliche Verlauf, besondere Vorkommnisse während der Untersuchung, sowie die vom Institut für Sportmedizin ermittelten Daten zur Laufbandeinstellung festgehalten. Um die Anonymität der Patienten und Probanden zu gewährleisten, wurde weder auf Fragebögen, noch auf dem Ablaufprotokoll, der Name des zu Untersuchenden vermerkt. Auf einem Stammblatt wurden den Patienten- oder Probandendaten Buchstaben und Nummern zugeordnet. Probanden wurden mit „A“, Patienten mit „B“ gekennzeichnet. Entsprechend der jeweiligen Kondition wurde „-1“ beim Durchlauf mit, „-2“ beim Durchlauf ohne Sport angefügt.

Zur Beurteilung der durch CCK-4 induzierten Symptomatik wurde ein standardisierter, panikspezifischer Fragebogen, das *Acute Panic Inventory* (API) verwendet (s. Tabelle 7).

Tab. 7: Akutes Panikinventar, nach (90); gelb unterlegt: somatischer Subscore; grün unterlegt: Angst-Subscore, nach (91)

Akutes Panikinventar

Messzeitpunkt I (MZ I): Bitte beurteilen Sie, ob die nachfolgend aufgeführten Befindlichkeiten für Sie im Moment zutreffen. Wenn ja, geben Sie bitte den Schweregrad an.

Messzeitpunkt II-III (MZ II-III): Bitte beurteilen Sie die maximale Symptomausprägung seit der letzten Befragung.

überhaupt nicht	0
wenig	1
mittel	2
stark	3

	MZ I	MZ II	MZ III
1. Verspüren Sie ein Ohnmachtsgefühl?			
2. Haben Sie Angst zu sterben?			
3. Sind Sie insgesamt furchtsam?			
4. Haben Sie Herzklopfen?			
5. Haben Sie Atembeschwerden oder atmen Sie schneller?			
6. Haben Sie Harndrang?			
7. Haben Sie Stuhldrang?			
8. Fühlen Sie sich benommen oder schwindlig?			
9. Fühlen Sie sich verwirrt?			
10. Kommt Ihnen etwas unwirklich vor?			
11. Kommt Ihnen ihr Körper oder ein Teil des Selben wie losgelöst vor?			
12. Ist es schwierig für Sie, sich zu konzentrieren?			
13. Schwitzen Sie?			
14. Ist es schwierig für Sie zu sprechen?			
15. Wäre jetzt ihre Arbeitsfähigkeit reduziert?			
16. Empfinden Sie irgendein Beben, Zittern oder Zucken?			
17. Ist Ihnen übel?			
Σ			

1986 entwickelten Dillon und Mitarbeiter das 17 Items umfassende API in Anlehnung an die typischen Symptome einer Panikattacke (90). Um die Ausprägung der aufgeführten Symptome differenzieren zu können, erfolgt die Bewertung mittels einer Vierpunkteskala. Null Punkte werden bei nicht aufgetretener, ein Punkt bei leichter, zwei Punkte bei mittelstarker und drei Punkte bei starker Symptomatik vergeben. Die Maximalpunktzahl liegt somit bei 51. Von einer Panikattacke wird gesprochen, wenn die Gesamtpunktzahl aller 17 Items über 20 liegt, bzw. es zu einem Anstieg des Scores um mehr als 14 Punkte kommt.

Das API ermöglicht es auch mittels Subscores psychische und somatische Symptome der Panikattacken getrennt voneinander zu betrachten. Die vergebenen Punkte aus den Fragen *Haben Sie Angst zu sterben?* und *Sind Sie allgemein furchtsam*? bilden den Angst-Subscore. Der somatische Subscore setzt sich aus den Fragen *Haben Sie Herzklopfen?, Haben Sie Atembeschwerden oder atmen Sie schneller?* und *Ist ihnen übel?* zusammen (91).

3.7 Versuchsablauf

Zum besseren Überblick ist der Versuchsablauf in Abbildung 5 kurz schematisch dargestellt.

Die Untersuchung wurde in den Räumen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte durchgeführt. Im Sinne eines Crossover-Designs wurden alle Teilnehmer im Abstand von einer Woche zu zwei Terminen eingeladen. Die Untersuchung fand jeweils von 9:30 - 12:00 Uhr statt. Erst am Morgen des ersten Versuchstages wurde den Teilnehmern mitgeteilt, ob der Sport- oder Ruheteil als erstes erfolgt. Die Auswahl der jeweiligen Kondition fand zufällig statt.

Um Störung und Ablenkung der Patienten und Probanden möglichst gering zu halten, hielten sich Teilnehmer und Untersucher in zwei voneinander getrennten Räumen auf. Die Verständigung war durch eine Gegensprechanlage möglich.

Nach dem Eintreffen der Studienteilnehmer wurde in einem kurzen Gespräch der aktuelle Gesundheitszustand erfragt. Danach konnten sich Patienten und Probanden ggf. umziehen und nochmals zur Toilette gehen, um die folgende Untersuchung möglichst nicht durch Toilettengänge zu unterbrechen. Bei allen Teilnehmern wurde 9:30 Uhr eine venöse Verweilkanüle gelegt, die über eine Heidelberger Verlängerung an ein Infusionssystem mit Dreiwegehahn im „Untersucherraum“ angeschlossen wurde. Durch dieses System floss kontinuierlich isotone Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 20 Tropfen pro Minute. Die Blutdruck- und Pulsmessung erfolgte 9:40 Uhr, anschließend wurden die Patienten, bzw. Probanden allein gelassen. Per Gegensprechanlage erfolgte die erste Abfrage des API.

Protokollbogen mit Sport

Projekt: CCK-4 B 9-2 | Proband Patient X | ambulant Station X | körperl. Aktivität 30 min./ 6% Steigung 5,5 km/h Puls 130-140/min

Datum 28.07.2007 | letzter Zyklustag:_____

Zeit	Blutabnahme	Fragebögen	Blutdruck	Puls
9:30	Verweilkanüle			
9:40		API MZ 1	X 120/80 mm/Hg	X 75/min
10:00	1			
10:20	2	API MZ 1.2		
10:20-10:50	**SPORT/ RUHE**	**SPORT/RUHE**	**SPORT/RUHE**	**SPORT/RUHE**
10:55	3	API MZ 2		
11:00	CCK-4 Gabe			
11:05	4	API MZ 3		
11:10	5	API MZ 4		
11:20	6			
11:30	7			
12:00	8	API MZ 5		

Notizen: Patient 9:41Uhr auf Toilette

Medikation: 50 µg CCK-4 in 2ml NaCl 0,9%

Abb. 5: Beispiel eines Protokollbogens

Der Untersuchungsablauf beider Termine unterschied sich nur darin, dass am Tag mit sportlicher Betätigung alle Teilnehmer von 10:20 - 10:50 Uhr 30 Minuten auf einem Laufband (Marke Tunturi) liefen. Dessen Einstellung (Steigung und Geschwindigkeit) entsprach den bei der sportmedizinischen Voruntersuchung ermittelten Werten. Um problemlos laufen zu können wurde vorübergehend das Infusionssystem abgelöst, der venöse Zugang mit Kochsalzlösung gespült und nach dem Sport wieder angeschlossen. Die übrige Zeit, sowie unter der Bedingung Ruhe, blieben die Teilnehmer auf der Liege liegen.

10:20 Uhr, 10:55 Uhr, 11:05 Uhr, 11:10 Uhr und 12:00 Uhr wurde jeweils das akute Panikinventar abgefragt.

11:00 Uhr erhielten alle Patienten und Probanden über den Dreiwegehahn eine Bolusinjektion von 25µg, bzw. 50µg CCK-4, aufgelöst in 2ml isotoner Kochsalzlösung. Diese Injektion wurde von einem approbierten Arzt durchgeführt, der auch bis zum vollständigen Abklingen aufgetretener Symptome im Untersucherraum verblieb. Anschließend wurden die Patienten noch darum gebeten, die induzierte Panikattacke mit einer spontanen Panikattacke zu vergleichen und mögliche Unterschiede zu nennen. Am zweiten Versuchstag wurden außerdem alle Teilnehmer danach befragt, an welchem Untersuchungstag die induzierte Symptomatik stärker gewesen sei. Bis 12:00 Uhr verweilten die untersuchten Personen noch in Ruhe auf der Liege. Nachdem in

einem abschließenden kurzen Gespräch fortbestehende Beschwerden ausgeschlossen werden konnten, wurde die Verweilkanüle entfernt und die Teilnehmer entlassen.

3.8 Statistische Auswertungsmethoden

Mittels des McNemar-Chi-Quadtrat-Tests wurde die Häufigkeit ausgelöster Panikattacken bei Ruhe und körperlicher Belastung untersucht.

Die subjektive Einschätzung, ob körperliche Betätigung einen abschwächenden, verstärkenden oder keinen Einfluss auf die durch CCK-4 induzierte Symptomatik hat, wurde mit der Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests verglichen

Durch eine Dreifaktor-Multivarianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung wurden die durchschnittlichen API-Werte und die Subscores statistisch miteinander verglichen. Die Zeit mit drei (9:40 Uhr Basal, 10:55 Uhr nach Sport oder Ruhe, 11:05 Uhr nach CCK-4) und die Behandlung mit zwei Variablenausprägungen (Sport/ Ruhe) waren die Innersubjektfaktoren. Als Zwischensubjektfaktor, ebenfalls mit zwei Variablenausprägungen, wurde die Einteilung in Patienten- oder Probandengruppe gewählt.
Die Testung auf signifikante Haupt- und Interaktionseffekte dieser Faktoren basierte auf multivariaten Kriterien wie Wilks' Lambda und approximiertem F-Wert. Beim Auftreten signifikanter Haupt- oder Interaktionseffekte wurden im Anschluss univariate F-Tests und/oder Kontrasttests. 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 Alphawert nach Bonferroni berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Panikattacken

Untersucht wurden 12 Patienten und 12 gesunde Probanden. Insgesamt konnten nach 30 Minuten körperlicher Belastung signifikant weniger Panikattacken durch CCK-4 induziert werden, als nach einer 30-minütigen Ruhephase (McNemar Test p=0.002), siehe Abb. 6.

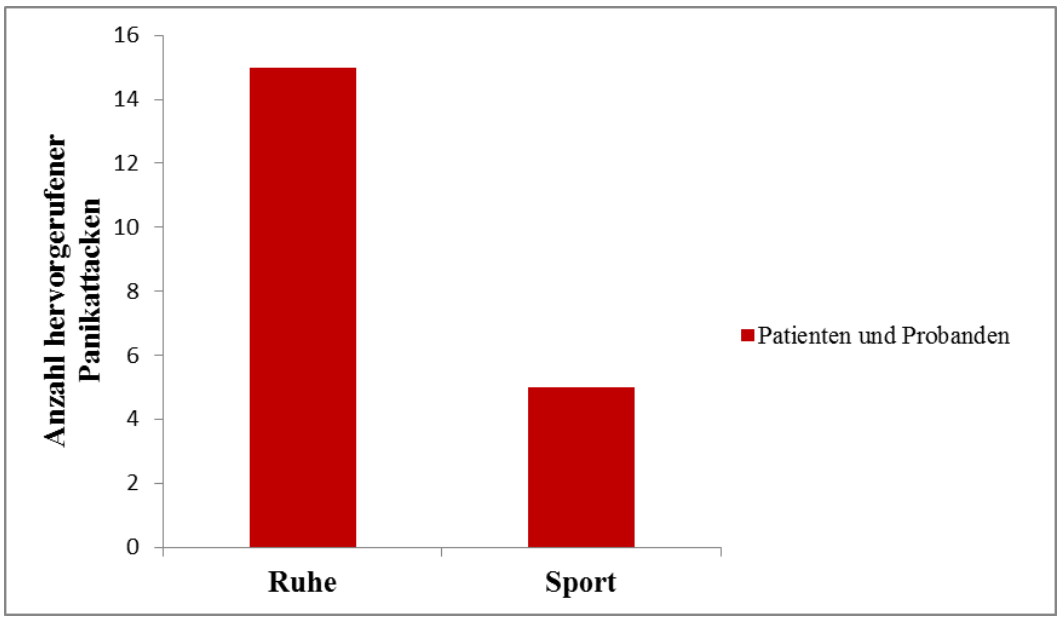

Abb. 6: Anzahl der bei Patienten und Probanden in der jeweiligen Kondition (Ruhe/ Sport) hervorgerufenen Panikattacken, * p=0.002.

4.2 Subjektive Einschätzung

Alle Studienteilnehmer wurden am Ende des zweiten Versuchstages gefragt, an welchem der beiden Termine die CCK-4 induzierte Symptomatik stärker ausgeprägt gewesen sei. 16 von 24 Teilnehmern gaben an, nach Sport eine weniger ausgeprägte Symptomatik verspürt zu haben. Dazu zählten neun Patienten und sieben der gesunden Kontrollpersonen. Drei Teilnehmer, zwei Patienten und ein Proband, empfanden die aufgetretenen Symptome nach vorausgegangener körperlicher Betätigung als stärker. Fünf Teilnehmern, davon vier Probanden und ein Patient, konnten keinen Unterschied feststellen. Durch einen Chi-Quadrat-Test konnte die statistische Signifikanz dieser Werte nachgewiesen werden (p=0.002).

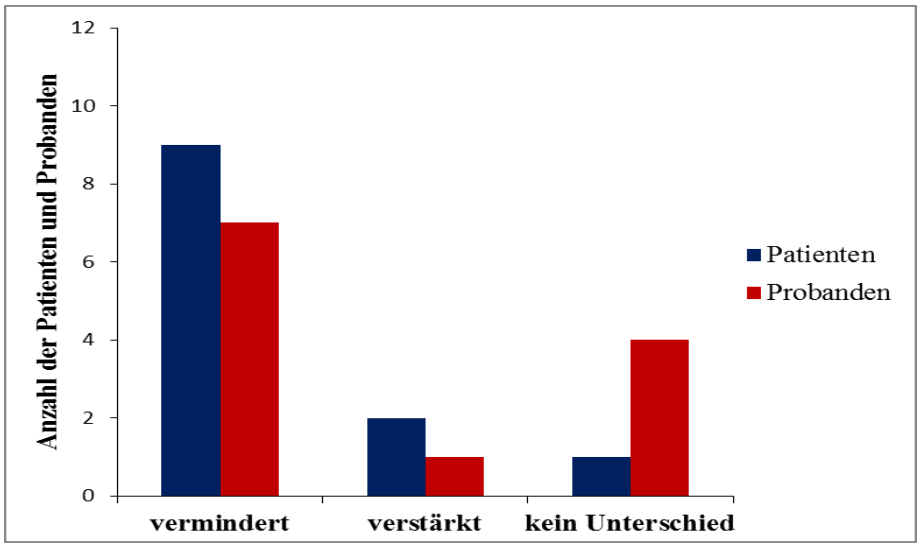

Abb. 7: Anzahl der Patienten und Probanden und deren subjektive Einschätzung, ob sich die CCK-4 induzierte Symptomatik durch vorausgehende 30-minütige körperliche Belastung vermindert, verstärkt oder nicht unterscheidet.

4.3 API-Gesamtwerte und Subscores

Die Multivarianzanalysen der API-Gesamtwerte und der Subscores ergeben einen signifikanten Haupteffekt der Zeit (F= 20.82, df=6,17, p=0.001), der Gruppe (F=3.99, df=3,20, p=0.022) und der Sport-Kondition (F=4.65, df=3,2, p=0.013).
Zusätzlich besteht ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Zeit und körperlicher Betätigung (F=8.04, df=6,17; p=0.001) sowie zwischen Zeit und Gruppe (F=4.85, df=6,17, p=0.005).
Der Interaktionseffekt zwischen Zeit und körperlicher Betätigung ist sowohl für den API-Gesamtwert (F=20.26, df=2.21, p=0.001), als auch für den körperlichen (F=12.82, df=2,21, p=0.001) und psychischen (F=3,69, df=2,21, p=0.04) Subscore signifikant.

Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe konnte ebenfalls für den API-Gesamtscore (F=4.85, df= 2,21, p=0.02) und den psychischen Subscore (F=8.2, df =2.21, p= 0.002) nachgewiesen werden.

Signifikante Gruppeneffekte bestehen beim API-Gesamtscore (F=7.58, df=1,22, p=0.004) und bei beiden Subscores (psychischer Subscore: F=10.92, df=1,22, p=0.003; somatischer Subscore: F=6.94, df=1.22, p=0.015).

Haupteffekte körperlicher Betätigung auf den API-Gesamtscore (F=7.58, df=1,22, p=0.01) und Haupteffekte der Zeit auf den API-Gesamtscore (F=58,35, df=2,21, p=0.001), den psychischen Subscore (F=34,76, df=2,21, p=0.001) und den körperlichen Subscore (F=61.37, df=2,21, p=0.001) bestehen.

4.3.1 API-Gesamtscore

Durch die Analyse der einfachen Effekte der Zeit wurde beobachtet, dass sowohl CCK-4 als auch körperliche Betätigung bei Patienten zu einer Erhöhung des API-Gesamtwertes führen. Dieser durch CCK-4 hervorgerufene Anstieg des API-Gesamtwertes konnte durch vorausgegangene körperliche Betätigung signifikant vermindert werden (Kontrasttest nach MANOVA, $p<0.05$).

Abbildung 8 stellt den API-Gesamtscore der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition und im zeitlichen Verlauf dar. Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Probandengruppe. Hier kam es nicht durch Sport zu einem signifikanten Anstieg des API-Gesamtscores, sondern ausschließlich durch CCK-4 Gabe.

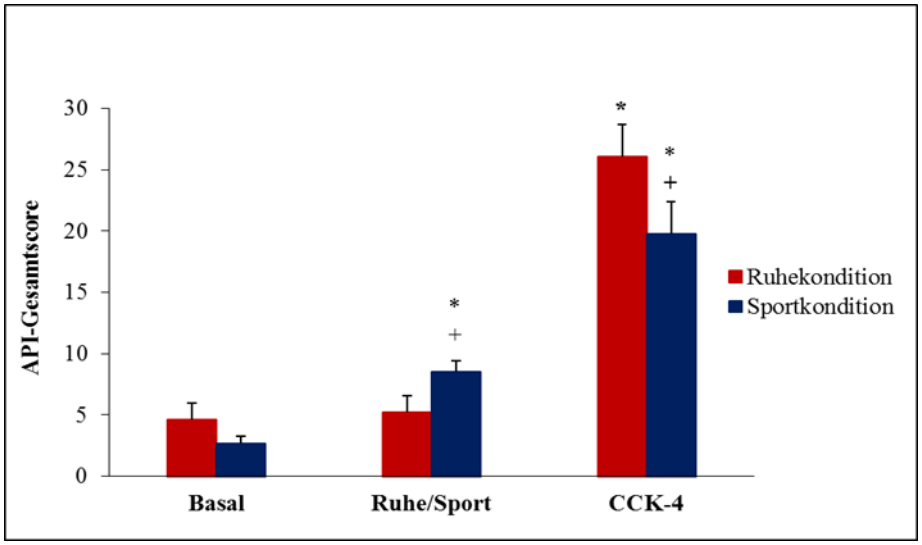

Abb. 8: MW (+SEM) des API-Gesamtscores der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition (Ruhe/Sport); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * $p<0.05$ zu Basal, + $p<0.05$ zu Ruhe.

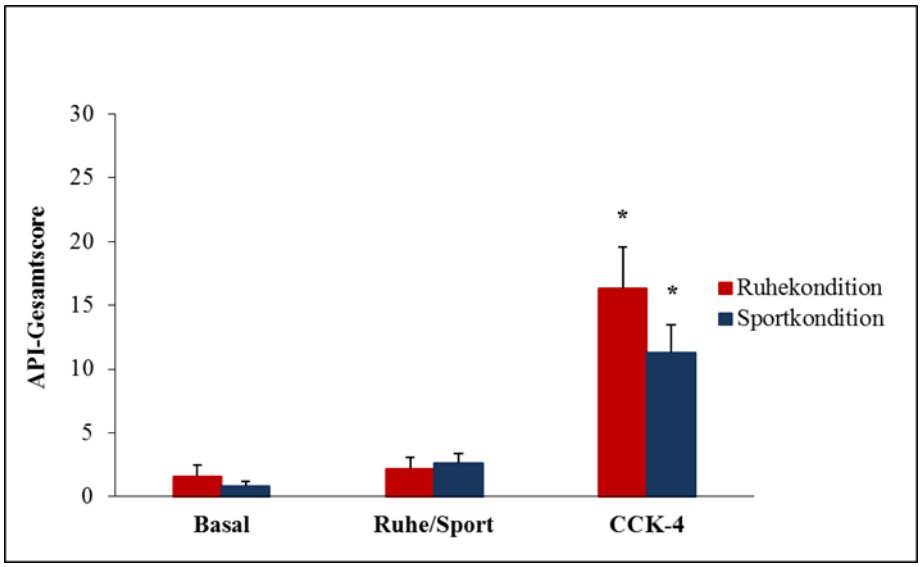

Abb. 9: MW (+SEM) des API-Gesamtscores der Probandengruppe in der jeweiligen Kondition (Ruhe/Sport); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * $p<0.05$ zu Basal.

4.3.2 Angst-Subscore

In der Patientengruppe führte körperliche Belastung zu keinem Anstieg des Angst-Subscores. Ein signifikanter Anstieg wurde erst durch CCK-4 Gabe hervorgerufen. Durch vorausgegangene körperliche Betätigung konnte dieser CCK-4 induzierte Anstieg des Angst-Subscores signifikant verringert werden (Kontrasttest nach MANOVA, $p<0.05$), siehe Abbildung 10. Wie in Abbildung 11 dargestellt stieg auch in der Probandengruppe der Angst-Subscore nach CCK-4 Gabe signifikant an. Durch Sport konnte keine Symptomminderung erreicht werden.

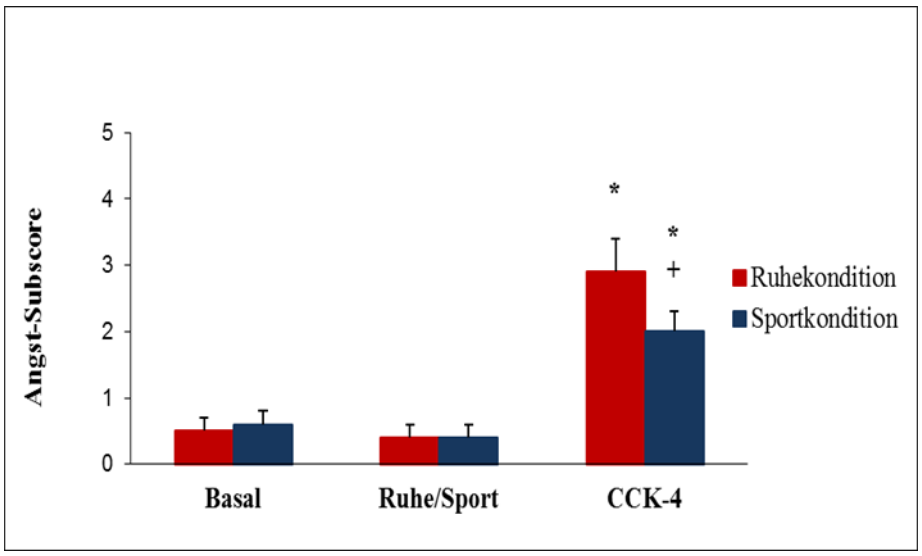

Abb. 10: MW (+SEM) des Angst-Subscores der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * $p<0.05$ zu Basal, + $p< 0.05$ zu Ruhe.

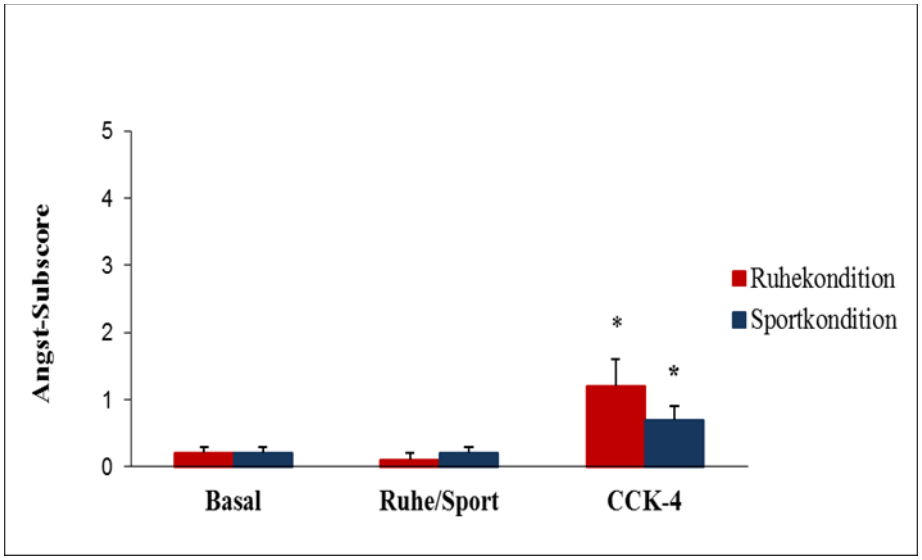

Abb. 11: MW (+SEM) des Angst-Subscores der Probandengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * $p<0.05$ zu Basal.

4.3.3 Somatischer Subscore

In der Patientengruppe kam es sowohl durch CCK-4 als auch durch körperliche Betätigung zu einer signifikanten Erhöhung des somatischen Subscores (Abbildung 12). In der Gruppe der Probanden konnte lediglich nach CCK-4 Gabe, jedoch nicht nach körperlicher Betätigung, ein signifikanter Anstieg beobachtet werden (Abbildung 13).

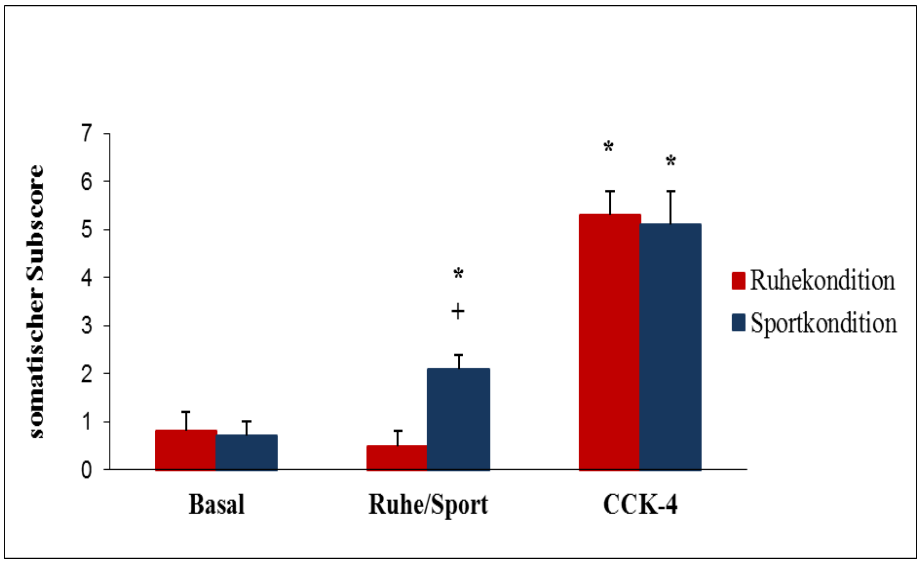

Abb. 12: MW (+SEM) des Somatischen Subscores der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * $p<0.05$ zu Basal, + $p< 0.05$ zu Ruhe.

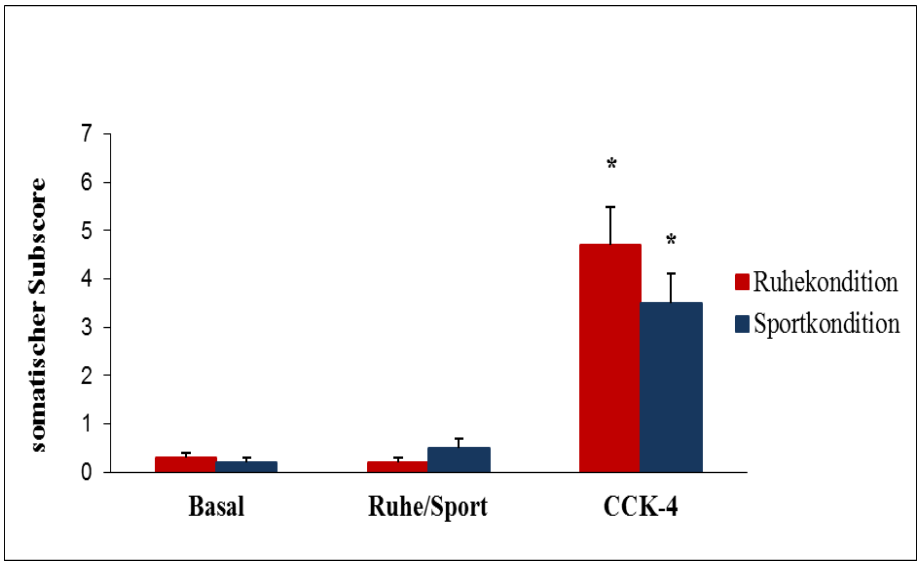

Abb. 13: MW (+SEM) des Somatischen Subscores der Probandengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * $p<0.05$ zu Basal.

5. Diskussion

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass eine 30-minütige körperliche Betätigung im aeroben Leistungsbereich einen antipanischen und angstlösenden Effekt hat. Durch eine vorausgehende 30 Minuten andauernde Sportphase konnte nicht nur die Häufigkeit der durch CCK-4 ausgelösten Panikattacken, sondern auch die Intensität hervorgerufener Symptome signifikant vermindert werden.

In der Patientengruppe kam es unmittelbar nach körperlicher Betätigung zu einem signifikanten Anstieg der somatischen Symptome und folglich auch des API-Gesamtscores – ein Effekt, der in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden konnte. Der Angst Subscore hingegen wurde in beiden Gruppen nicht durch körperliche Betätigung, sondern ausschließlich durch CCK-4 Gabe erhöht. Durch vorausgehende 30-minütige körperliche Aktivität konnte dieser CCK-4 induzierte Anstieg in der Probandengruppe signifikant vermindert werden.

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse und genutzten Methoden mit den Resultaten anderer Studien verglichen und im Anschluss auf mögliche Erklärungsmodelle eingegangen werden.

5.1 Der akut antipanische Effekt von Sport

Der akut antipanische Effekt von Sport bei Patienten mit Panikstörung wurde neben der hier beschriebenen Arbeit nur von Esquivel und Mitarbeitern untersucht (68). 18 Patienten mit Panikstörung wurden einer Übungsgruppe (hohe körperliche Belastung) bzw. einer Kontrollgruppe (leichte körperliche Belastung) zugewiesen. Patienten der Übungsgruppe trainierten - nach einer Aufwärmphase - über 15 Minuten mit einer Belastung von 80-90% ihrer maximalen Herzfrequenz. Patienten der Kontrollgruppe wurden mit einem Watt pro kg (KG) minus 20 belastet. Im Anschluss erfolgte die forcierte Inhalation von 35% CO_2. Panikspezifische Symptome wurden jeweils nach körperlicher Belastung und direkt nach CO_2 Inhalation mittels *Visual Analogue Anxiety Scale (VAAS)* und der *DSM-IV Panic Symptom List (PSL)* ermittelt. Eine Panikattacke wurde dann statiert, wenn es innerhalb der *VAAS* zu einem Anstieg von mindestens 25 mm kam und vier zusätzliche Symptome auf der *PSL* angegeben wurden. Die Paniksymptome waren in der Patientengruppe, die zuvor eine körperlich anstrengendere Belastung vollzog, deutlich milder ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Auch die Gesamtzahl an provozierten Panikattacken konnte in der Übungsgruppe signifikant reduziert werden.

Als limitierender Faktor dieser Studie ist die nur ungenaue Dosisanpassung der Belastungsintensität zu sehen. Diese wurde anhand der Herzfrequenz getroffen. Bei einer Belastung von 80 bis 90% der HF_{max} ist es fraglich, ob die Energiegewinnung noch im aeroben oder schon im anaeroben Bereich stattfand. Nach der hohen körperlichen Belastung lag der Blutlaktatwert im Mittel bei 9.56 mmol/L.

Deutlich ergiebiger zeigt sich die Studienlage hinsichtlich Untersuchungen des antipanischen Effekts von Sport an gesunden Probanden. Youngstedt beschreibt in einer Arbeit von 1998 den angstmindernden Effekt einer einmaligen körperlichen Betätigung. Als panikauslösendes Agens wurde in dieser Studie Koffein verwendet. Bei der nur geringen Anzahl an Probanden (n=11) handelte es sich allerdings um sehr gut trainierte, körperlich aktive und psychisch gesunde Männer (66).

Esquivel untersuchte die akut antipanische Wirkung einer einmaligen körperlichen Betätigung auf die durch CO_2 Inhalation hervorgerufenen Paniksymptome (65). 20 mäßig trainierte Probanden wurden zufällig einer Übungsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Die Probanden der Übungsgruppe wurden auf einem Fahrradergometer bis zum Erreichen eines bestimmten Blutlaktatwertes, die Teilnehmer der Kontrollgruppe über 12 Minuten mit einem Watt pro kg (KG) belastet. Nach Beendigung der entsprechenden Kondition erfolgte eine dreiminütige Entspannungsphase und anschließend wurden alle zur Inhalation eines 35% CO_2 Gemisches aufgefordert. Sowohl vor, als auch nach CO_2 Inhalation, wurden die *VAAS* und die *PSL* abgefragt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war der durch CO_2 hervorgerufene Anstieg der Paniksymptome in der Übungsgruppe signifikant geringer. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der Übungsgruppe der *PSL* Ausgangswert bereits deutlich über dem der Kontrollgruppe lag und darin der nur geringe Anstieg begründet sein könnte. Auch die „Belastungsdosierung“ muss in dieser Arbeit kritisch hinterfragt werden. Alle Probanden der Sportgruppe wurden unabhängig vom Ausgangswert bis zu einer Blutlaktatkonzentration von 6 mmol belastet. Eine Aussage über die Anzahl hervorgerufener Panikattacken wurde nicht getroffen.

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte 2011 in einem ähnlichen Studiendesign nachweisen, dass Probanden nach anstrengender körperlicher Belastung und zweimaliger CO_2 Inhalation deutlich weniger Paniksymptome entwickeln, als nach leichter körperlicher Betüchtigung (92).

Der Effekt von Sport auf durch CCK-4 induzierte Panikattacken bei Gesunden wurde erstmals 2005 beschrieben (67). Bei 15 gesunden Probanden konnte durch 30 Minuten moderates Laufen

auf einem Laufband die Quote der durch 50 µg CCK-4 ausgelösten Panikattacken signifikant vermindert werden. Angstsymptome wurden hierbei mittels *API* abgefragt.

Neben der Reihe von Arbeiten die ausschließlich einen antipanischen Effekt einer einmaligen körperlichen Betätigung beschreiben, gibt es eine geringe Anzahl von Fällen, in denen Panikattacken oder Angstsymptome durch Sport hervorgerufen, bzw. gesteigert wurden.

Cameron beschrieb in einer Studie von 1986 einen angststeigernden Effekt körperlicher Betätigung. Von 66 nach DSM-III unter einer Angststörung leidenden Patienten (36 Patienten mit Panikstörung +/- Agoraphobie, 2 Patienten mit Agoraphobie ohne Panikstörung) und 37 gesunden Probanden berichtete ca. jeder Fünfte, dass körperliche Belastung mit einem gesteigertem Angstempfinden in Zusammenhang stünde (22% der Patienten, 20% der Probanden). Ein Drittel der Panikpatienten beschrieb in diesem Self-Rating, dass der Angstanstieg von der Belastungsintensität abhängig sei. Zu beachten ist, dass in dieser Studie alle Daten retrospektiv erhoben wurden. Retrospektive Befragungen weisen sich oftmals durch eine ungenaue Symptombeschreibung aus. Schweregrad und Frequenz der Symptome werden in der Erinnerung oftmals überschätzt. Außerdem wurde die Einstufung der körperlichen Belastung (sehr leicht, leicht, moderat, schwer, sehr schwer) lediglich nach dem subjektiven Empfinden der Teilnehmer getroffen (71).
Eher als Zufallsbefund beschreibt Broocks in seiner Arbeit von 1998 zwei Patienten, die während des Ausdauertrainings im Rahmen der Clomipramin-Vergleichsstudie eine Panikattacke erlebten. Beide Patienten setzten das Lauftraining fort. Nach 15 Minuten kam es zu einem Rückgang der Symptomatik (69).

In einer Arbeit aus dem Jahre 1992 gingen Stein und Mitarbeiter der Frage nach, ob bei an Panikstörung erkrankten Patienten durch körperliche Belastung Angst, bzw. Panik, induzierbar ist und ob Patienten eine geringere Bewegungstoleranz aufweisen als Gesunde. Untersucht wurden 16 Patienten sowie 16 gesunde Kontrollpersonen. Vor und nach Belastung auf einem Fahrradergometer wurde das *API* abgefragt. In beiden Gruppen kam es zu einer ähnlichen Symptomveränderung, eine Unterscheidung zwischen somatischem und psychischem Subscore wurde nicht getroffen. Während der Belastung auf dem Fahrradergometer kam es bei einem der Patienten zum Auftreten einer Panikattacke (70).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Sport sowohl bei Patienten mit Panikstörung als auch bei gesunden Probanden einen akut antipanischen Effekt hat. Die Ergebnisse früherer Arbeiten werden somit gestützt. Einen Hinweis auf einen angstauslösenden Effekt körperlicher Belastung konnten wir nicht gewinnen.

5.2 Der antipanische Effekt von kontinuierlichem Ausdauertraining

Weit mehr Studien beschäftigten sich bisher mit dem Effekt mehrmaliger körperlicher Betätigung, bis hin zu einem regelmäßigen Ausdauertraining, auf das Auftreten von Panikattacken.

Schon 1974 veröffentlichte Arnold Orwin den Fallbericht einer jungen Frau, die unter einer recht außergewöhnlichen Phobie litt: seit ihrem zweiten Lebensjahr quälte sie eine immer mehr zunehmende Angst vor öffentlichen Waschräumen mit hoch hängenden Spülkästen. Diese Angst führte soweit, dass sie im Erwachsenenalter nur „familiäre“ Waschräume betreten konnte. In mehreren Sitzungen wurde die Patientin mittels systematischer Desensibilisierung, kombiniert mit körperlicher Anstrengung im Sinne von Laufeinheiten, behandelt. Durch mehrere kurze Sprints, die sie vor immer intensiverer Konfrontation mit dem Objekt ihrer Angst absolvierte, konnte ihre Angst beseitigt werden. Nach der fünften Sitzung schaffte sie es schließlich, die hoch hängende Spülung ohne Angst zu betätigen (93).

In einer Studie von 1989 wurden 52 Patienten mit „Angstneurose“ und „neurotischer Depression“ über acht Wochen mit Ausdauertraining behandelt. In diesem Zeitraum konnte ein signifikanter Rückgang der Angst- und Depressionsscores beobachtet werden. Nach 6 Monaten erfolgte eine Follow-up Untersuchung, in der es einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen kardiopulmonaler Fitness und Besserung der Angstsymptomatik gab (94).

Broocks und Mitarbeiter verglichen den Effekt eines zehnwöchigen Lauftrainings mit der pharmakotherapeutischen Therapie mit Clomipramin, bzw. einem Placebo. Sowohl das Training, als auch Clomipramin, führte bei den Patienten mit Panikstörung zu einem signifikanten Rückgang der Symptome. Die medikamentöse Behandlung hatte gegenüber dem Lauftraining einen noch etwas stärkeren und vor allem schneller einsetzenden Effekt (69).

Dractu veröffentlichte 2001 drei Fallberichte junger Patientinnen, die unter langjährigen, therapierefraktären Panikstörungen (teilweise mit Agoraphobie und depressiven Symptomen) litten. Alle drei hatten bereits unterschiedliche Therapieformen in Anspruch genommen. Ein Rückgang der Panik- und Angstsymptomatik konnte bei allen Dreien erst durch ein kontinuierliches Sportprogramm, teilweise in Kombination mit einer medikamentösen Therapie, erreicht werden (62).

Smits und Kollegen untersuchten 2008 60 Probanden mit einem erhöhten Angst-Index (>= 25 Punkte auf dem *Anxiety Sensitivy Index, ASI)*. Randomisiert absolvierten die Teilnehmer entweder ein zweiwöchiges Sportprogramm, ein Sportprogramm kombiniert mit kognitiver Verhaltenstherapie oder wurden auf eine Warteliste gesetzt. Das Sportprogramm bestand aus einem Laufbandtraining (6x20 min) mit einer Belastungsintensität von 70% der maximalen Herzfrequenz. Regelmäßige Erhebungen des *ASI* dokumentierten den Verlauf. In der reinen Sportgruppe zeigte sich eine signifikante Abschwächung der Angstsensitivität. Durch die zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie konnte die Effektivität nicht gesteigert werden (95).

Der therapeutische Effekt eines protokollierten, zehnwöchigen Laufprogramms - kombiniert mit Paroxetin oder einem Placebo - wurde 2010 mit einem zehnwöchigen Entspannungstraining, auch in Kombination mit Paroxetin oder Placebo, an Patienten mit Panikstörung verglichen.
60 Patienten wurden randomisiert einer Paroxetin- oder Placebogruppe sowie einer Aerobic- oder Entspannungsgruppe zugeteilt. Die Patienten erhielten Kapseln mit 20 mg Paroxetin, bzw. einem Placebo, und wurden angewiesen, eine Kapsel pro Tag innerhalb der ersten zwei Wochen, sowie zwei Kapseln täglich von Woche drei bis zehn einzunehmen. Die Patienten der Laufgruppe leisteten dreimal pro Woche ein 45 minütiges Lauftraining. Die übrigen Patienten wurden in der Durchführung eines Relaxationstrainings angeleitet, welches sie täglich fünf bis zwanzig Minuten absolvierten. Die Ausprägung der Paniksymptome wurde unter anderem mittels der Panik- und Agoraphobieskala erfasst. Die Remissionsrate war in beiden Paroxetin Gruppen deutlich höher als in den Placebogruppen. Erstaunlicher Weise gab es keinen signifikanten Unterschied im Therapieeffekt zwischen der Laufgruppe und der Entspannungsgruppe (96).

Ein regelmäßiges Ausdauertraining scheint in Anbetracht der Datenlage nicht so effektiv wie eine pharmakotherapeutische Behandlung zu sein. Es sollte eine medikamentöse Therapie nicht komplett ersetzen, sondern unterstützen.

5.3 Wahl der panikogenen Substanz

Verschiedene panikogene Substanzen stehen zur experimentellen Provokation von Panikattacken zur Verfügung (s. Kapitel 1.6). Man unterscheidet respiratorische von pharmakologischen Provokationsverfahren. CCK-4 lässt sich auf Grund seiner besonderen Eigenschaft, Atmung und Stresshormonsystem gleichermaßen zu beeinflussen, keiner dieser beiden Gruppen eindeutig zuordnen.

In vielen der hier betrachteten Studien wurde CO_2 zum experimentellen Auslösen von Panikattacken verwendet. In bisher nur einer Arbeit kam CCK-4 zum Einsatz (67). Eine systematische Untersuchung, in der die verschiedenen Provokationsverfahren miteinander verglichen wurden, gibt es nicht.

Nach bisheriger Datenlage scheint CCK-4 eine sehr sichere Substanz zu sein, das Auftreten von Komplikationen wurde nicht beschrieben. Es ist sehr einfach im Gebrauch, eine fehlerhafte Anwendung ist unwahrscheinlich. Bradwejn und Mitarbeiter untersuchten, inwieweit sich CCK-4 induzierte und spontane Panikattacken ähneln. Von elf untersuchten Patienten beschrieben alle, dass sich die hervorgerufenen von den spontanen Attacken nicht unterscheiden (97). Durch CCK-4 werden bei Patienten und Probanden sowohl somatische, als auch psychische Symptome einer spontanen Panikattacke induziert (98). In einer Untersuchung aus dem Jahre 1993 bestätigten 29% der Panikpatienten und 20% der Probanden nach CCK-4 Gabe *Angst zu sterben* verspürt zu haben.

Patienten reagieren empfindlicher auf CCK-4 als Gesunde (85). In einer doppelblinden Studie mit 12 Panikpatienten und 15 gesunden Kontrollpersonen wurde durch die Injektion von 50 µg CCK-4 bei allen Patienten eine Panikattacke ausgelöst, jedoch nur bei etwa der Hälfte der gesunden Probanden. 97% der Patienten und 60% der Probanden berichteten von einer gesteigerten Ängstlichkeit nach CCK-4 Injektion.

Auch laktatinduzierte Panikattacken wurden von Patienten als identisch zu den spontan auftretenden beschrieben (99). Allerdings entwickelte hier nur jeder zweite Patient nach Laktatinfusion eine Panikattacke.

CCK-4 scheint also nicht nur sicher in der Anwendung, sondern auch im Hervorrufen von Paniksymptomen zu sein.

An 26 gesunden Probanden wurde der Effekt einer 35% CO_2 Inhalation mit der intravenösen Gabe von 25 µg CCK-4 verglichen. Durch CCK-4 kam es zu einer signifikant stärkeren

Ausprägung der Symptomatik, jedoch wurden nicht mehr Symptome hervorgerufen als durch CO_2. Bei 21% der Teilnehmer wurde durch CO_2 eine Panikattacke hervorgerufen, nur bei 17% durch CCK-4 (100). Hierbei ist anzumerken, dass die Menge an CCK-4 für die Untersuchung mit Probanden sehr gering gewählt und möglicherweise daher nur wenige Panikattacken induziert worden. Patienten reagieren erwiesenermaßen empfindlicher auf CCK-4 als gesunde Kontrollpersonen. Für Gesunde ist zur Panikprovokation die Verwendung von 50 µg CCK-4 sinnvoll (85).

Eine Studie, in der die verschiedenen panikogenen Substanzen miteinander verglichen werden, gibt es bisher nicht. CCK-4 ist einfach im Gebrauch, sicher in der Anwendung und im Auslösen von Panikattacken und ruft sowohl psychische als auch physische Symptome hervor. Es scheint nach bisheriger Datenlage eines der besten Mittel zur experimentellen Provokation von Panikattacken zu sein.

5.4 Belastungsintensität

Bei welcher körperlichen Belastung lässt sich der maximale antipanische Effekt erzielen? Sollte im aeroben oder eher im anaeroben Bereich trainiert werden?
Eine durch Studien belegte Aussage auf diese Fragen lässt sich nicht treffen. Denn bisher gibt es noch keine systematische Untersuchung darüber, bei welcher Dauer oder Intensität von körperlicher Betätigung man einen maximal antipanischen Effekt erreicht.

Sexton verglich den Effekt eines zweimonatigen Gehtrainings mit dem eines zweimonatigen Lauftrainings (94). 52 Patienten mit „Angstneurose“ oder „neurotischer Depression“ trainierten drei- bis viermal pro Woche, jeweils 30 Minuten. In beiden Gruppen konnte durch die Bewegung ein deutlicher anxiolytischer und antidepressiver Effekt erreicht werden. Dieser unterschied sich interessanter Weise jedoch nicht von der Belastungsintensität. Einen deutlichen Unterschied gab es jedoch in der Abbruchrate - in der Laufgruppe beendeten signifikant mehr Teilnehmer vorzeitig die Studie als in der Gehgruppe. Patienten der Gehgruppe erhöhten sogar im Anschluss an das zweimonatige Training selbstständig die Trainingsfrequenz. Um durch körperliche Betätigung einen anxiolytischen Effekt zu erreichen scheint ein leichtes Gehtraining ausreichend und mit einer höheren Compliance verbunden zu sein.
Auch Broocks und Bandelow empfehlen, besonders zu Trainingsbeginn, die Belastungsintensität nicht zu hoch zu wählen. Eine Laufstrecke von vier bis sechs Kilometern, ca. zwei- bis dreimal

pro Woche, wird als ausreichend betrachtet. Im Hinblick auf positive psychosoziale Effekte sollten Mannschaftssportarten vorgezogen werden (101).

Petruzzello beschrieb in einer Metaanalyse von 1991, dass aerobes Training mit einer größeren Reduktion der Angstsymptomatik einhergeht, als anaerobes (102). Um einen anxiolytischen Effekt zu erzielen müsse das Training über eine Dauer von mindestens 21 Minuten durchgeführt werden.

Körperliche Belastung mit einer Intensität von 70% VO_2max hat einen größeren antipanischen Effekt als Belastung bei 55% VO_2max (103). In dieser placebokontrollierten Studie wurden 20 Probanden auf drei Gruppen verteilt (1. Keine Belastung, 2. Fahrradergometer mit 55% VO_2max, 3. Fahrradergometer mit 70% VO_2max). In beiden Sportgruppen kam es während der 30- minütigen Belastung zu einer Zunahme von Angstsymptomen, die mittels standardisierter Fragebögen erfasst wurde. Nach erfolgreichem Absolvieren der Sportkondition kam es in der Gruppe mit 70% VO_2max zu einer signifikanten Reduktion der Symptome. In der Ruhegruppe wurden keinerlei Effekte beobachtet.

Auch die Arbeitsgruppe um Raglin beschäftigte sich mit der Frage bei welcher Belastungsintensität ein maximal antipanischer Effekt erreicht werden kann. Verglichen wurden Belastungen mit 40%, 60% und 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme. Bei allen Intensitäten konnte die Angstsymptomatik reduziert werden. Bei hoher Belastung (70% VO_2max) trat dieser Effekt jedoch erst später ein (104).

Eine Metaanalyse von 2007 fasst zusammen, dass Sport im aeroben Bereich, unterhalb der aerob-anaeroben Schwelle, den besten Effekt zeigt (105).

Cox beschreibt wiederum in einer Studie mit 24 trainierten Frauen den größten antipanischen Effekt bei einer VO_2max von 80% (106). Die Belastung erfolgte über eine Dauer von 33 Minuten.
In vielen der genannten Studien wurde eine Belastungsintensität im aeroben Leistungsbereich, nahe der anaeroben Schwelle, gewählt. Da es viele Hinweise dafür gibt, dass Sport mit einer VO_2max um 70% den besten antipanischen Effekt hat, wurde auch in der hier vorliegenden Arbeit diese Intensität gewählt. Durch die sportmedizinische Voruntersuchung aller Patienten

und Probanden konnte gewährleistet werden, dass alle Teilnehmer gleichermaßen belastet werden.

5.5 Erklärungsmodelle

5.5.1 ANP

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein überwiegend von den Myocyten der Herzvorhöfe synthetisiertes Peptidhormon. Zusammen mit BNP (brain natiuretic peptid) und CNP (c-type natiuretic peptid) bildet es die Gruppe der natriuretischen Hormone. Neben einer vasodilatativen Wirkung steigert es die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Natriumausscheidung der Nieren, hemmt die Freisetzung von Renin, Aldosteron und Adiuretin und führt letztendlich somit zu einer Senkung des Blutdrucks. ANP selbst sowie entsprechende Rezeptoren konnten in verschiedenen Bereichen des Gehirns, z.B. im Hypothalamus, Cortex, Bulbus olfactorius und der zentralen Amygdala nachgewiesen werden (107) (108).

Eine Dehnung der Myocyten, wie sie unter anderem bei einer ausgeprägten Herzinsuffizienz oder bei einer Steigerung des Herzminutenvolumens im Rahmen einer akuten körperlichen Belastung auftritt, führt zu einem Anstieg der ANP Sekretion (109). Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Menge des freigesetzten ANPs etwa proportional zur Belastungsintensität verhält. Zehn gesunde Probanden wurden zunächst über 20 Minuten mit einer Herzfrequenz von 40-50% der HF_{max} belastet. Im Anschluss wurde die Belastungsintensität kontinuierlich bis zur Erschöpfung gesteigert. Durch regelmäßige Blutentnahmen konnte gezeigt werden, dass der maximale ANP Spiegel mit dem Zeitpunkt der maximalen Belastung korrelierte. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung, bzw. Herzmuskelzelledehnung und erhöhter ANP Freisetzung, nur bei Untrainierten besteht. Trainierte Menschen scheinen allerdings in Ruhe höhere basale ANP Werte zu haben (110).

Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass sowohl die periphere als auch die zentrale Gabe von Atriopeptin II, einem ANP-Fragment, eine anxiolytische Wirkung hat (111).

Auch auf CCK-4 induzierte Panikattacken konnte ein anxiolytischer Effekt des ANP nachgewiesen werden. In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurde Patienten mit Panikstörung vor Gabe von 25 µg CCK-4 150 µg ANP verabreicht. Die Rate der hervorgerufenen Panikattacken war nach Vorbehandlung mit ANP geringer als ohne (7 von 10 vs. 2 von 10). Die durch CCK-4 induzierten somatischen und angstspezifischen Symptome waren signifikant vermindert (91). Unabhängig davon konnte an gesunden Probanden

nachgewiesen werden, dass der akut antipanische Effekt einer einmaligen körperlichen Belastung bei CCK-4 induzierten Panikattacken positiv mit der ANP Plasmakonzentration korreliert (112).

Auch laktatinduzierte Panikattacken gehen, sowohl bei Gesunden, als auch bei Patienten mit Panikstörung, mit einem Anstieg der ANP Plasmakonzentration einher (113). Die fehlende Aktivierung des HPA-Systems bei laktatinduzierten Panikattacken erklärt sich eventuell durch diese vermehrte ANP Freisetzung. Denn ANP hat einen direkten und indirekten Einfluss auf das Stresshormonsystem. Schon 1992 zeigte sich in tierexperimentellen Studien, dass ANP sowohl die CRH-Sekretion aus dem Hypothalamus hemmt und somit die Freisetzung von ACTH reduziert, als auch direkt die Cortisolfreisetztung aus der Nebennierenrinde beeinflusst (114). Auch durch Untersuchungen am Menschen konnte ein hemmender Effekt von ANP auf die CRH induzierte Kortisol-, ACTH- und Prolaktinsekretion nachgewiesen werden (115).

In Zusammenschau der bisherigen Studienlage scheint ANP eine wichtige Funktion in der Vermittlung anxiolytischer Effekte von Sport zu haben. Über seinen hemmenden Einfluss auf die CRH-Sekretion könnte eine sportinduzierte Erhöhung der ANP Konzentration eine Panikattacke verhindern. Die Aussage, dass trainierte Personen höhere basale ANP Werte vorweisen, kann eine Erklärung für den anxiolytischen Effekt von Ausdauertraining darstellen. Genauso kann einmalige körperliche Belastung in einem höheren Leistungsbereich über eine erhöhte ANP Ausschüttung anxiolytisch wirken.

5.5.2 Stresshormonsystem

In Kapitel 1.3 wurde bereits darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit Panikstörung Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bestehen. Was jedoch den genauen Zusammenhang zwischen Panikattacke und Stresshormonsystem betrifft, ist die Studienlage zum bisherigen Zeitpunkt unzureichend und oftmals recht uneinheitlich.

Einer der wichtigsten Modulatoren des HPA-Systems ist CRH. Dem CRH werden neurotransmitterähnliche Funktionen zugeschrieben (116). Es beeinflusst unter Anderem noradrenerge Bereiche der Amygdala und des Locus coeruleus.
Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass die intracerebroventrikuläre Injektion von CRH bei Ratten zu einer Steigerung der Ängstlichkeit führt (117). Bisher konnte im Liquor cerebrospinalis von Panikpatienten aber keine Erhöhung der CRH Konzentration festgestellt

werden (118). Durch die Gabe eines CRH1-Rezeptor Antagonisten konnten bei Patienten Angstscores signifikant reduziert werden (119). Weder die Serumkonzentration des CRH selbst, noch die Plasmakortisolkonzentration, wurden dabei beeinflusst.
Nach Gabe von CRH zeigen Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Probanden eine deutlich verminderte Ausschüttung von ACTH und Kortisol (120). Als ursächlich dafür wird von den Autoren ein chronischer Hyperkortisolismus, der in einer gestörten ACTH Antwort resultiert, angesehen. Da sich in einer anderen Studie jedoch kein Hinweis auf eine verminderte Kortisolfreisetzung nach CRH Gabe ergab, ist diese Hypothese hinterfragend zu betrachten (121).

Um die Regulationsfähigkeit des Stresshormonsystems zu überprüfen, wird der Dexamethasonhemmtest eingesetzt. Nach intravenöser oder oraler Gabe einer kleinen Menge Dexamethason, einem synthetisch hergestelltem Kortisol-Derivat, wird sowohl die Kortisolproduktion als auch die ACTH Freisetzung gehemmt. Bei einer Fehlregulation des bereits erwähnten Feedback-Mechanismus kann dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Während es bei Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen häufig zu einem pathologischen Ergebnis des Dexamethasonhemmtests kommt, zeigen Patienten mit Panikstörung keine relevante Kortisol-Nonsuppression (122).

In einer neueren Studie aus dem Jahr 2006 wurde der Effekt des kombinierten Dexamethason-CRH-Tests (Dex-CRH-Test) auf Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Beim Dex-CRH-Test wird nach Dexamethasongabe CRH appliziert und anschließend die Kortisol- und ACTH-Antwort gemessen. In der Patientengruppe fiel eine Hypersensitivität der HPA Achse auf, die Serumkortisol und ACTH Spiegel waren signifikant höher (123).
Petrowski beschrieb diesen Effekt nicht nur für Patienten, sondern auch für die Probandengruppe. Bei den Patienten zeigte sich ein geringerer CRH induzierter Kortisolanstieg als bei den Gesunden. Patienten mit seit länger als zwei Jahren bestehender Panikstörung fielen dabei durch eine höhere Reaktivität der HPA Achse auf als Patienten, die eine weniger lange Krankheitsdauer vorwiesen (124).

In einer Reihe von Arbeiten wurde die basale Kortisolplasmakonzentration bei Panikpatienten untersucht. Überwiegend wurden normale, im Vergleich zu Gesunden nicht signifikant veränderte Werte beschrieben (125) (120). Abelson und Curtis beschrieben neben einem

signifikant erhöhten nächtlichen Kortisolspiegel bei Panikpatienten auch einen Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und der Höhe der Kortisolkonzentration.

Da Panikattacken unvorhersehbar und spontan auftreten, ist eine Bestimmung der Hormone der HPA-Achse und eine Aussage über deren mögliche Konzentrationsänderungen während einer spontanen Panikattacke nur schwer möglich. Durch den Einsatz verschiedener panikogener Substanzen hat man versucht, dieser Frage nachzugehen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei „künstlich“ hervorgerufenen Panikattacken – unabhängig vom Verfahren - kein Anstieg der Kortisolkonzentration auftrat, bzw. kein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Patienten festgestellt werden konnte (126) (127) (128). Ströhle und Mitarbeiter beschrieben, dass CCK-4 induzierte Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung zwar von einer erhöhten ACTH Sekretion, jedoch nicht von einer gesteigerten Kortisolausschüttung begleitet sind (129).

Die direkte Auswirkung von Sport auf das Stresshormonsystem bei Panikpatienten ist bisher noch nicht untersucht worden. Kraemer und Mitarbeiter beschreiben nach einem zehnwöchigem Krafttraining eine Abnahme der Plasma-Kortisolkonzentration in Ruhe bei gesunden männlichen Probanden (130). Broocks zeigte, dass die Gabe von m-CPP bei trainierten Marathonläufern zu einem signifikant geringerem Anstieg der Plasma-Kortisol-Konzentration führt als bei untrainierten Kontrollprobanden (131). Nach Verabreichung von Ipsapiron, einem $5HT_{1A}$ Antagonisten, konnte keine wesentliche Veränderung beobachtet werden. Als ursächlich für diesen Unterschied wird eine durch Sport induzierte Downregulation zentraler $5HT_{2C}$ Rezeptoren und ein dadurch entstehender anxiolytischer Effekt von Sport vermutet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zahlreiche Hinweise für eine Veränderung des Stresshormonsystems bei Patienten mit Panikstörung gibt. Die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Stresshormonsystem und dem anxiolytischen Effekt von Sport ist unbeantwortet, ein wissenschaftlicher Nachweis bisher noch nicht erbracht.

5.5.3 Serotonin

Bei Patienten mit Panikstörung scheint eine Veränderung der serotoninergen Neurotransmission vorzuliegen (s. Kapitel 1.3). Es gibt Hinweise dafür, dass sowohl Ausdauertraining, als auch eine einmalige körperliche Belastung, den Serotoninmetabolismus beeinflussen.

Broocks zeigte im Tierexperiment, dass akute körperliche Belastung den Serotoninumsatz, besonders im medialen basalen Hypothalamus, erhöht (132). Andere Autoren beschreiben einen Anstieg der Serotoninkonzentration durch akute körperliche Belastung im Hypothalamus und im Hirnstammgebiet. Veränderungen im Cortex und im Hippocampus wurden interessanter Weise erst nach einer Woche täglichen Trainings beobachtet (133).

Durch ein zehnwöchiges Ausdauertraining kommt es zu einer Normalisierung der Funktion postsynaptischer 5-HT_{1A} Rezeptoren, die bei Patienten mit Panikstörung eine Hyposensibilität aufweisen (134). Daher liegt es nahe, dass sowohl durch einmalige Belastung, sowie durch ein regelmäßiges Training, das zentrale Serotoninangebot gesteigert wird. Veränderte prä- und postsynaptische Serotoninsensibilitäten könnten auf diesem Wege ausgeglichen werden.

Beim Aufdosieren der SSRIs, was einem akuten Anstieg des Serotoninangebotes gleichzusetzen ist, kommt es oftmals zu einer Verstärkung der Angstsymptomatik. Man könnte annehmen, dass auch akute körperliche Betätigung die Paniksymptomatik zunächst noch verstärkt. Dieser Effekt konnte jedoch weder in der hier vorliegenden Studie, noch in anderen Arbeiten beobachtet werden (67) (68).

In welchem Maße der Serortoninmetabolismus im Zusammenhang mit dem akut antipanischen Effekt von Sport bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden steht, lässt sich derzeit nicht sicher beurteilen.

5.5.4 Endogene Opiate

Endogene Opiate (Endorphine) sind körpereigene Opioidpeptide. Ob es einen Zusammenhang zwischen dem akut antipanischen Effekt von Sport und der Synthese endogener Morphine gibt, ist weitestgehend unklar. Es konnte allerdings nachgewiesen werden, dass eine gesteigerte Endorphinsynthese mit einer euphorischen Stimmungslage und einem verminderten Schmerzempfinden einhergeht (135). Als *runners high* bekannt, lässt sich dieser Zustand überwiegend nach Langstreckenläufen beobachten.

Im Locus coeruleus finden sich zahlreiche Opioidrezeptoren. Opioide haben einen hemmenden Effekt auf den Locus coeruleus. Maremmani beschrieb 1998, dass durch die Blockade von Opioidrezeptoren mit Naltrexon Panikattacken ausgelöst werden können (136). Naltrexon ist ein

kompetitiver Opioidantagonist. Für Naloxon, ebenfalls ein kompetitiver Opioidantagonist, konnte dieser Effekt nicht beschrieben werden (137).
Die Konzentration von Beta-Endorphin, CRH und Kortisol wurde bei elf Läufern und zwölf Mediatoren jeweils nach dem Laufen, bzw. Meditieren, bestimmt. Bei den Läufern zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Beta-Endorphins, der in der zweiten Gruppe nicht beobachtet werden konnte. Hinsichtlich der Kortisol- und CRH-Freisetzung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Eine Korrelation zwischen Stimmungsverbesserung und Endorphinkonzentration konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (138).

Schwarz und Kindermann zeigten, dass eine Steigerung der Beta-Endorphinkonzentration abhängig von Belastungsdauer und Belastungsintensität ist. Solange Lactatproduktion und –elimination im Gleichgewicht waren, also im aeroben Leistungsbereich trainiert wurde, konnte erst nach einer Stunde ein Anstieg der Plasmaendorphinwerte verzeichnet werden. Bei Belastung oberhalb der aeroben Schwelle kam es hingegen sofort zu einem Anstieg (139).

In einer Studie von 2008 wurde bei zehn überdurchschnittlich trainierte männliche Probanden nach einem zweistündigen Lauf die zentrale Opioidveränderung mittels PET untersucht. Es stellte sich heraus, dass die nach dem Laufen aufgetretene euphorische Stimmungslage mit einer veränderten Opioidbindung, vor allem im präfrontalen Kortex und in limbischen Hirnstrukturen, korrelierte (140).

Es ist erwiesen, dass es nach Langstreckenläufen zu einer Veränderung der Endorphinkonzentration kommt und diese eng mit einer euphorischen Stimmungslage korreliert. Inwieweit endogene Morphine einen Einfluss auf den akut antipanischen Effekt von Sport haben, ist nicht geklärt und stellt sicherlich ein interessantes Feld für weitere Forschungsarbeiten dar.

5.5.5 Kognitive Erklärungsmodelle

Panikpatienten zeigen im Vergleich zu Gesunden häufig eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Fitness (141). Besonders bei untrainierten Personen führt körperliche Anstrengung zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz oder einer Beschleunigung der Atmung. Diese internen Stimuli entsprechen etwa den körperlichen Symptomen einer Panikattacke. Regelmäßiges Ausdauertraining kann im Sinne einer Expositionstherapie dazu führen, dass sich Patienten an diese Symptome gewöhnen, habituiert werden Die Erkrankten

erfahren, dass körperlichen Veränderungen nach Beendigung der Aktivität nachlassen und keine negativen Konsequenzen, wie z.B. eine Panikattacke, entstehen. Somit kann im Verlauf möglicher Weise eine Reattribution der Fehlinterpretation körperlicher Symptome erreicht werden.

Bei einer einmaligen körperlichen Belastung kann man jedoch kaum von einem Expositionstraining ausgehen. Vorstellbar ist jedoch, dass die während des Laufens auftretenden körperlichen Reaktionen als normal erkannt und die im direkten Anschluss provozierten Paniksymptome als unbedrohlich gewertet werden.

Ob und wie genau sich psychische Vorgänge und neurobiologische Veränderungen gegenseitig beeinflussen, ist unklar.

5.6 Unterschiede in der Symptomausprägung

Bisher gibt es keine Studie, in der die durch Sport bei Panikpatienten induzierten Symptome hinsichtlich ihrer Qualität untersucht wurden.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten auf eine 30-minütige körperliche Belastung mit signifikant stärker ausgeprägten somatischen Symptomen reagieren, als Gesunde. Wie bereits erwähnt, besteht bei Patienten mit Panikstörung oftmals eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und Fitness (141). Man könnte vermuten, dass die hier ausgewählten Patienten einfach auf Grund ihres schlechten Trainingszustandes angestrengter waren, als die Probanden. Durch die im Vorfeld durchgeführte sportmedizinische Voruntersuchung kann dieser Effekt jedoch ausgeschlossen werden. Denn jeder Patient und jeder Proband wurde exakt entsprechend seines Trainingszustandes belastet. Für jeden Einzelnen wurde die Geräteeinstellung, die für das Erreichen der VO_{2max} von 70% erforderlich war, ermittelt.

Im Rahmen kognitiver Erklärungsmodelle zur Ätiologie der Panikstörung wird vermutet, dass Panikpatienten körperliche Ereignisse missinterpretieren und dadurch Panikattacken ausgelöst werden. Der somatische Subscore setzt sich zusammen aus den Fragen *Haben Sie Herzklopfen?*, *Haben Sie Atembeschwerden oder atmen Sie schneller?* Und *Ist Ihnen übel?*. Sowohl die Herzfrequenz, die Atmung und auch ein flaues Gefühl im Magen sind körperliche Reaktionen, die durch Sport ausgelöst werden können. Es ist naheliegend, dass die hier untersuchten Patienten diese Symptome im Sinne einer Missinterpretation überbewertet haben. Interessanter Weise konnte der durch CCK-4 hervorgerufene Anstieg des API-Gesamtscores nach

vorausgegangener körperlicher Belastung vermindert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Patienten die während des Laufens auftretenden körperlichen Veränderungen als normale Anpassungsreaktionen erkennen und eine im Anschluss provozierte Panikattacke als weniger bedrohlich empfunden wird.

Der Angst-Subscore, bestehend aus den Fragen *Haben Sie Angst zu sterben?* Und *Sind Sie allgemein furchtsam?* wurde nicht durch körperliche Betätigung, sondern ausschließlich durch CCK-4 beeinflusst. Dieses Ergebnis unterstützt die Aussage von Bradwejn und Mitarbeitern, dass CCK-4 als panikogenes Agens sowohl somatische, als auch psychische Symptome auslöst (98).

5.7 Ausblick

Durch den erst späten Wirkungseintritt von Psychopharmaka und Psychotherapie könnte Sport, gerade bei therapierefraktären Patienten, eine hohe klinische Relevanz als zusätzliche Option in der Behandlung der Panikstörung darstellen. Da Panikattacken definitionsgemäß unerwartet und plötzlich einsetzten ist eine unmittelbare Vorbehandlung mit Sport, so wie in dieser Arbeit beschrieben, in der Praxis kaum möglich. Inwieweit körperliche Aktivität bei ersten Anzeichen einer Panikattacke zu einer Beeinflussung oder gar Reduktion der Symptomatik führt, ist unklar. Genauso unklar ist es, ob Patienten beim Anfluten der oft als sehr bedrohlich empfundenen Symptomatik noch in der Lage sind, körperlich aktiv zu werden. Die in der hier vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse sind also eher wissenschaftlicher als klinischer Bedeutung. Im Gegensatz zur Befürchtung vieler Panikpatienten konnte gezeigt werden, dass schon eine einmalige körperliche Betätigung das Auftreten von Panikattacken im positiven Sinne beeinflusst.

Über welchen Zeitraum der antipanische Effekt einer einmaligen körperlichen Betätigung anhält, ist nicht bekannt. Es kann angenommen werden, dass mehrere kleine Übungseinheiten zu einer Abnahme von Frequenz und Intensität einer Panikattacke führen. Sich 30 Minuten im aeroben Leistungsbereich körperlich zu belasten ist nur ein kleiner, nebenwirkungsarmer und kostengünstiger Aufwand, der sich problemlos in den Alltag eines jeden Menschen einfügen lassen sollte. Es kann dadurch nicht nur eine klinische Besserung der Paniksymptomatik, sondern auch eine Steigerung der Fitness, eine Verminderung kardiovaskulärer Risiken und möglicher Weise eine Verbesserung sozialer Kontakte auftreten.

Der antipanische Effekt von Sport bietet noch viele Möglichkeiten für zukünftige Forschungsarbeiten. So ist beispielsweise die Frage nach einer optimalen „Sportdosierung“ nicht ausreichend geklärt, selbst ob körperliche Belastung im aeroben oder anaeroben Bereich stattfinden sollte, kann nicht sicher gesagt werden. Auch der genaue Zusammenhang zwischen dem antipanischen Effekt von Sport und neurobiologischen Mechanismen ist weitestgehend unklar.

6. Zusammenfassung

Körperliche Aktivität hat positive Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen. Aktive Personen sind motivierter, leistungsfähiger und zeigen ein geringeres Risiko für das Auftreten verschiedener Erkrankungen, wie eines Diabetes Mellitus oder eines arteriellen Hypertonus. Sport leistet nachweislich auch einen positiven Beitrag in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Besonders Patienten mit Depressionen profitieren von regelmäßigem Training. In einer Reihe von Studien konnte neben einem antidepressivem auch ein anxiolytischer Effekt von Sport nachgewiesen werden. In der Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten wurden gesunde Probanden oder Patienten über einen längeren Zeitraum betreut und in einem regelmäßigen Ausdauertraining angeleitet. Auch eine einmalige körperliche Belastung, die unmittelbar vor dem Auftreten einer Panikattacke erfolgt, scheint einen anxiolytischen Effekt zu haben.
Basierend auf kognitiven Erklärungsmodellen zur Entstehung der Panikstörung wird vermutet, dass Sport bei Panikpatienten durch einen Anstieg körperlicher Symptome, wie Schwitzen oder eine beschleunigte Atmung, einen interozeptiven Stimulus darstellt und zum Auftreten von Panikattacken führen kann. Bisher gibt es keine Studie, die den Effekt einer einmaligen körperlichen Belastung unmittelbar vor einer Panikattacke bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden gegenüberstellt.
Ziel dieser Arbeit war es zum einen den Effekt von Sport unmittelbar vor einer experimentell induzierten Panikattacke bei Patienten und Gesunden miteinander zu vergleichen. Zum anderen sollten mögliche Unterschiede in der Symptomausprägung aufgezeigt werden.

In einem Cross-Over-Design wurden zwölf Patienten mit Panikstörung und zwölf vom Alter und Geschlecht identische Probanden untersucht. Um eine systematische und kontrollierte Untersuchung zu gewährleisten, wurden Panikattacken durch die intravenöse Applikation von CCK-4 ausgelöst. CCK-4 induziert in Abhängigkeit von der Dosierung körperliche und psychische Angstsymptome, ist sicher im Gebrauch und einfach anzuwenden. Um die körperliche Betätigung für jeden Teilnehmer entsprechend seines Leistungsniveaus zu dosieren, erfolgte im Vorfeld eine sportmedizinische Voruntersuchung, in der die VO_{2max} jedes Patienten und Probanden ermittelt wurde.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine 30-minütige Sportphase nicht nur die Häufigkeit der durch CCK-4 ausgelösten Panikattacken, sondern auch die Intensität hervorgerufener Symptome signifikant vermindert. In der Patientengruppe kam es unmittelbar

nach körperlicher Betätigung zu einem signifikanten Anstieg somatischer Symptome. In der Kontrollgruppe konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden.

Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Erklärung des anxiolytischen und antipanischen Effekts von Sport. Neben verschiedenen neurobiologischen Prozessen - wie einer Normalisierung der Aktivität unterschiedlicher Serotoninrezeptoren oder dem Einfluss eines veränderten Stresshormonsystems - werden Einflüsse des Atrialen Natriuretischen Peptids diskutiert. Auch kognitive Erklärungsmodelle, systematische Desensibilisierung oder die Reattribuierung als bedrohlich wahrgenommener Körperreaktionen stellen Erklärungsansätze dar. Ob und inwieweit all diese Prozesse ineinandergreifen, ist noch nicht ausreichend geklärt.
Es konnte nachgewiesen werden dass auch eine einmalige körperliche Betätigung, die unmittelbar vor dem Auftreten einer Panikattacke erfolgt, einen anxiolytischen Effekt hat und nicht, wie so oft von Patienten befürchtet, dass Entstehen einer Panikattacke fördert. Inwieweit dieses Ergebnis im klinischen Alltag genutzt werden kann und ob Patienten beim Anfluten von Paniksymptomen noch in der Lage sind körperlich aktiv zu werden, bedarf weiterer Untersuchungen. Das vorliegende Ergebnis sollte Patienten mit Panikstörung zumindest die Angst davor nehmen, sich auf eine Behandlung mit Sport einzulassen.

7. Literaturverzeichnis

1. Breuer J, Freud S. Studien über Hysterie. Frankfurt am Main : Fischer Taschenbuch Verlag, 2007, 6. Auflage.

2. Autorenkollektiv. Meyers Konversations-Lexikon. Eine Encyklopädie des allgemeinen Wissens. Leipzig/Wien : Verlag des Bibliographischen Instituts, 1885-92, 4. Auflage, 12. Band.

3. Bandelow, B. Panik und Agoraphobie. Diagnose, Ursachen, Behandlung. Wien : Springer Verlag, 2001.

4. Siegel, RE. Galen's System of Physiology and Medicine. New York : Karger, 1968.

5. Hope, J. Von den Krankheiten des Herzens und der großen Gefäße. Berlin : Enslin, 1833.

6. Flemming, CF. Pathologie und Therapie der Psychosen. Berlin : Verlag von August Hirschwald, 1859.

7. Da Costa, JM. On irritable heart; a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. The American Journal of the Medical Sciences. 1871, *(61)*: 18–52.

8. Westphal, CFO. Die Agoraphobie, eine neuropathische Erscheinung. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1871–72, *3:*138–161.

9. Freud, S. Ueber die Berechtigung, von der Neurasthenie einen bestimmten Symptomenkomplex als "Angstneurose" abzutrennen. Gesammelte Werke I. Frankfurt : Fischer, 1964.

10. Pitts F, McClure J. Lactate metabolism in anxiety neurosis. New Engl J Med. 1967, *277(25)*:1329-40.

11. Spitzer RL, Endicotte J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry. 1978, *35(6)*:773-79.

12. Rieger, Wolfgang. Wikipedia. 12.03.2009. [Zitat vom: 28.03.2012.] http://gl.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Pompei_-_Sappho_-_MAN.jpg.

13. Wikipedia. 12.12.2009. [Zitat vom: 28.03.2012.] http://en.wikipedia.org/wiki/File:Jacob_Mendes_Da_Costa.jpg.

14. Wikipedia. 29.03.2008. [Zitat vom: 28.03.2012.] http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a2/Westphal.jpg.

15. Halberstadt, Max. Wikipedia. 19.11.2008. [Zitat vom: 28.03.2012.] http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Sigmund_Freud_LIFE.jpg&filetimestamp=20081119183109

16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Press. Fourth Edition, 1994.

17. WHO. Weltgesundheitsorganisation-Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Bern/ Göttingen : Verlag Hans Huber, 1994.

18. Aronson, TA und Logue, CM. Phenomenology of panic attacks: a descriptive study of panic disorder patients' self-reports. J Clin Psychol. 1988, *49(1)*:8-13.

19. 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.

20. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994, *51(1)*:8-19.

21. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. Br J Psychiatry Suppl. 1998, *(34)*:24-8.

22. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med. 2004, *34(4)*:597-11.

23. Wittchen, HU. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, *Heft 21.* Berlin : Robert Koch Institut, 2004 Mai.

24. Na HR, Kang EH, Lee JH, Yu BH. The genetic basis of panic disorder. J Korean Med Sci. 2011, *26(6)*:701-10.

25. Jacob C, Domschke K, Gajewska A, Warrings B, Deckert J. Genetics of panic disorder: focus on association studies and therapeutic perspectives. Expert Rev Neurother. 2010, *10(8)*:1273-84.

26. Clark, DM. A cognitive approach to panic. Behav Res The. 1986, *24(4)*:461-470.

27. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. Am J Psychiatry. 1989, *146(2)*:148-61.

28. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. Am J Psychiatry. 2000, *157(4)*:493-05.

29. Deakin JF, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. Author's response. J Psychopharmacol. 1991, *5(4)*:305–315.

30. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. Br J Psychiatry. 1998, *172*:465-71.

31. Schruers K, van Diest R, Overbeek T, Griez E. Acute-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxideinducedpanic in panic disorder patients. Psychiatry Res. 2002, *113(3)*:237-243.

32. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. J Neurosci. 2004, *24(3)*:589–591.

33. Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, Hood SD, Argyropoulos SV, Grasby RM. Altered 5HT1A binding in panic disorder demonstrated by positron emission tomography. Eur Neuropsychopharmacol. 2004, *14(Suppl 3)*:322–23.

34. Iversen, SD. 5-HT and anxiety. Neuropharmacology. 1984, *23(12B)*:1553–60.

35. Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. Psychopharmacologia. 1988, *96(3)*:360–64.

36. Klein E, Zohar J, Geraci MF, Murphy DL, Uhde TW. Anxiogenic effects of m-CPP in patients with panic disorder: comparison to caffeine's anxiogenic effects. Biol Psychiatry. 1991, *30(10)*:973-84.

37. Broocks A, Bandelow B, George A, et al. Increased psychological responses and divergent neuroendocrine responses to m-CPP and ipsapirone in patients with panic disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2000, *15(3)*:153-61.

38. Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. Acta Psychiatr Scand. 1992, *86(4)*:273-82.

39. Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, et al. Glucocorticoids, transmitters and stress. Br J Psychiatry Suppl. 1992, *(15)*:24-35.

40. Emeric-Sauval, E. Corticotropin-releasing factor (CRF)--a review. Psychoneuroendocrinology. 1986, *11(3)*:277-94.

41. Bandelow, B. Behavior therapy and antidepressive drugs. What helps with anxiety? MMW Fortschr Med. 2002, *Suppl 2*:60-2, 64-5.

42. Benkert O, Hippius H. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin Heidelberg New York : Springer, 2011.

43. Bakker A, van Balkom AJ, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2005, *8(3)*:473-82.

44. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2002, *106(3)*:163-7.

45. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. J Psychopharmacol. 2003, *17(3)*:276-82.

46. Törk, I. Anatomy of the serotonergic system. Ann N Y Acad Sci. 1990, *600*:9-34; discussion 34-5.

47. Nutt DJ, Forshall S, Bell C, Rich A, Sandford J, Nash J, Argyropoulos S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 1999, *9 Suppl 3*:81-6.

48. Klein, DF. Delineation Of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes. Psychopharmacologia. 1964, *5*:397-408.

49. Pollack MH, Worthington JJ 3rd, Otto MW, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacol Bull. 1996, *32(4)*: 667-70.

50. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. Psychopharmacology. 2007, *194(2)*:233-42.

51. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, et al. Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? Am J Psychiatry. 2003, *160(8)*:1432-8.

52. Barlow DH, Raffa SD, Cohen EM. Psychosocial treatments for panic disorders, phobias, and generalized anxiety disorders. A Guide to treatments that work, Oxford Univ. Press. 2002, 351-94.

53. Mitte, K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. J Affect Disord . 2005, *88(1)*: 27-45.

54. Westen, D. and K. Morrison. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic, and generalized anxiety disorder: an empirical examination of the status of empirically supported therapies. J Consult Clin Psychol .2001, *69(6)*: 875-99.

55. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. J Nerv Ment Dis. 1997, *185(8)*:510-6.

56. van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, et al. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatr Scand. 2008, *117(4)*:260-70.

57. Warburton DE, Quinney N, Gledhill A. Musculoskeletal fitness and health. Can J Appl Physiol. 2001, *26(2)*:217-37.

58. Farmer ME, Locke BZ, Mościcki EK, Dannenberg AL, Larson DB, Radloff LS. Physical activity and depressive symptoms: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol. 1988, *128(6)*:1340-51.

59. Kirkcaldy BD, Shephard RJ, Siefen RG. The relationship between physical activity and self-image and problem behaviour among adolescents. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002, *37(11)*:544-50.

60. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. Arch Intern Med. 1999, *159(19)*: 2349-56.

61. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. Psychosom Med. 2000, *62(5)*:633-8.

62. Dractu, L. Physical exercise: an adjunctive treatment for panic disorder. Eur Psychiatry. 2001, *16(6)*:372-4.

63. Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. World J Biol Psychiatry. 2010, *11(7)*:904-13.

64. Orwin, A. Treatment of a Social Phobia-A case for Running. Brit J Psychiat. 1974, *125(0)*:95-98.

65. Esquivel G, Schruers K, Kuipers H, Griez E. The effects of acute exercise and high lactate levels on 35% CO2 challenge in healthy volunteers. Acta Psychiatr Scand. 2002, *106(5)*:394-7.

66. Youngstedt SD, O'Connor PJ, Crabbe JB, Dishman RK. Acute exercise reduces caffeine-induced anxiogenesis. Med Sci Sports Exerc. 1998, *30(5)*:740-5.

67. Ströhle A, Feller C, Onken M, Godemann F, Heinz A, Dimeo F. The acute antipanic activity of aerobic exercise. Am J Psychiatry. 2005 , *162(12)*:2376-8.

68. Esquivel G, Diaz-Galvis J, Schruers K, Berlanga C, Lara-Munoz C, Griez E. Acute exercise reduces the effects of a 35% CO2 challenge in patients with panic disorder. J Affect Disord. 2008, *107(1-3)*:217-20.

69. Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and Placebo in the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry. 1998, *155(5)*:603-9.

70. Stein JM, Papp LA, Klein DF, et al. Exercise tolerance in panic disorder patients. Biol Psychiatry. 1992, *32(3)*:281-7.

71. Cameron OG, Hudson CJ. Influence of exercise on anxiety level in patients with anxiety disorders. Psychosomatics. 1986, *27(10)*:720-3.

72. Miyasaka K, Funakoshi A. Cholecystokinin and cholecystokinin receptors. J Gastroenterol. 2003, *38(1)*:1-13.

73. Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Fossey MD, Beinfeld MC. CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. Am J Psychiatry. 1992, *149(5)*:691-3.

74. Wikipedia. 09.06.2008. [Zitat vom: 28.03.2012.] http://en.wikipedia.org/wiki/File:CCK-4.png.

75. Ivy AC, Oldberg E. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. Am J Physio. 1928, *l 86*:599-613.

76. Vanderhaeghen JJ, Gepts JC, Signeau W. New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. Nature. 1975, *257(5527)*: 604-5.

77. Dockray, GJ. Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. Nature. 1976, *264(5586)*:568-70.

78. Muller JE, Yalow E, Straus RS. Cholecystokinin and its COOH-terminal octapeptide in the pig brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977, *74(7)*:3035-7.

79. Rehfeld, JF. Immunochemical studies on cholecystokinin. II. Distribution and molecular heterogeneity in the central nervous system and small intestine of man and hog. J Biol Chem. 1978, *253(11)*:4022-30.

80. Moran TH, Robinson PH, McHugh MS, Goldrich PR. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. Brain Res. 1986, *362(1)*:175-9.

81. van Megen HJ, Westenberg HG, Kahn JA, Den Boer RS. The panic-inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK4 in patients with panic disorder. Eur Neuropsychopharmaco. 1996, *l 6(3)*:187-94.

82. Rehfeld, JF. CCK-4 an anxiety: Introduction, in Multiple Cholezystokinin Receptors in the CNS. Oxford University Press. 117-120.

83. de Montigny, C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings. Arch Gen Psychiatry. 1989, *46(6)*:511-7.

84. Bradwejn J, Koszycki D, Meterissian G. Cholecystokinin-tetrapeptide induces panic attacks in patients with panic disorder. Can J Psychiatry. 1990, *35(1)*:83-5.

85. 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.

86. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B. Kursbuch Spiroergometrie. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2010.

87. Tomasitis J, Haber P. Leistungsphysiologie - Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseure. Wien New York : Springer, 2011.

88. Knechtle, B. Aktuelle Sportphysiologie. Basel : S. Karger AG, 2002.

89. Bradwejn J, Koszycki D. CCK-4 and panic attacks in man. Oxford University Press. 1992.

90. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. Psychiatry Res. 1987, *20(2):*97-105.

91. Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. Am J Psychiatry. 2001 , *158(9)*:1514-6.

92. Esquivel G, Dandachi A, Knuts I, Goossens L, Griez E, Schruers K. Effects of acute exercise on CO(2) -induced fear. Depress Anxiety. 2011 Sep, doi: 10.1002/da.20860.

93. Orwin, A. Treatment of a situational phobia – A case for running. Br J Psychiat. 1974, *125(0)*:95-8.

94. Sexton H, Maere A, Dahl NH. Exercise intensity and reduction in neurotic symptoms. A controlled follow-up study. Acta Psychiatr Scand. 1989 , *80(3)*:231-5.

95. Smits JA, Berry AC, Rosenfield D, Powers MB, Behar E, Otto MW. Reducing anxiety sensitivity with exercise. Depress Anxiety. 2008, *25(8)*:689-99.

96. Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. World J Biol Psychiatry. 2010, *11(7)*:904-13.

97. Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R, Bourin M, Borthwick H. Replication of action of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder: clinical and behavioral findings. Am J Psychiatry. 1992, *149(7)*:962-4.

98. Bradwejn, J. Neurobiological investigations into the role of cholecystokinin in panic disorder. J Psychiatry Neurosci. 1993, *18(4)*:178-88.

99. Goetz RR, Klein DF, Gorman JM. Symptoms essential to the experience of sodium lactate-induced panic. Neuropsychopharmacology. 1996, *14(5)*:355-66.

100. Koszycki D, Bradwejn J, Bourin M. Comparison of the effects of cholecystokinin-tetrapeptide and carbon dioxide in health volunteers. Eur Neuropsychopharmacol. 1991, *1(2)*:137-41.

101. Broocks A, Bandelow B. Panikstörung unsd Agoraphobie, Neurologie, Psychiatrie und Sport. Stuttgart : Thieme Verlag, 2003.

102. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. Sports Med. 1991, *11(3)*:143-82.

103. Tate AK, Petruzzello SJ. Varying the intensity of acute exercise: implications for changes in affect. J Sports Med Phys Fitness. 1995 , *35(4)*:295-02.

104. Raglin JS, Wilson M. State anxiety following 20 minutes of bicycle ergometer exercise at selected intensities. Int J Sports Med. 1996 , *17(6)*:467-71.

105. Araújo SR, de Mello MT, Leite JR. Anxiety disorders and physical exercise. Rev Bras Psiquiatr. 2007 , *29(2)*:164-71.

106. Cox RH, Thomas TR, Hinton PS, Donahue OM. Effects of acute 60 and 80% VO2max bouts of aerobic exercise on state anxiety of women of different age groups across time. Res Q Exerc Sport. 2004, *75(2)*:165-75.

107. Tanaka I, Misons KS, Inagami T. Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria and plasma: determination by specific radioimmunassay. Biochem Biophys Res Commun. 1984, *124*:663-668.

108. Ströhle, A. The neuroendocrinology of stress and the pathophysiology and therapy of depression and anxiety. Nervenarzt. 2003, *74(3)*:279-91.

109. Mandroukas K, Zakas A, Aggelopoulou N, Christoulas K, Abatzides G, Karamouzis M. Atrial natriuretic factor responses to submaximal and maximal exercise. Br J Sports Med. 1995, *29(4)*:248-51.

110. Rogers PJ, Tyce GM, Bailey KR, Bove AA. Exercise-induced increases in atrial natriuretic factor are attenuated by endurance training. J Am Coll Cardiol. 1991, *18(5)*:1236-41.

111. Ströhle A, Jahn H, Montkowski A, et al. Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. Neuroendocrinology. 1997, *65(3)*:210-5.

112. Ströhle A, Feller C, Strasburger CJ, Heinz A, Dimeo F. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. Psychoneuroendocrinology. 2006, *31(9)*:1127-30.

113. Kellner M, Knaudt K, Jahn H, Holsboer F, Wiedemann K. Atrial natriuretic hormone in lactate-induced panic attacks: mode of release and endocrine and pathophysiological consequences. J Psychiatr Res. 1998, *32(1)*:37-48.

114. Franci CR, Ansimo-Franci JA, McCann SM. The role of endogenous atrial natriuretic peptide in resting and stress-induced release of corticotropin, prolactin, growth hormone and thyroid stimulating hormone. Proc Natl Acad U S A. 1992, *89*:11391-95.

115. Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test. Biol Psychiatry. 1998, *43(5)*:371-5.

116. 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.

117. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol. 2003, *463*: 235–72.

118. Fossey MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in patients with anxiety disorders and normal comparison subjects. Biol Psychiatry. 1996, *39*: 703–707.

119. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatr Res. 2000, *34(3)*:171–81.

120. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. Am J Psychiatry. 1986, *143(7)*:896-9.

121. 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*:385-17.

122. Curtis GC, Cameron OG, Nesse RM. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. Am J Psychiatry. 1982, *139(8)*:1043-6.

123. 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.

124. Petrowski K, Wintermann GB, Kirschbaum C, Bornstein SR. Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. Psychoneuroendocrinology. 2012, Epub ahead of print.

125. Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. Horm Metab Res Suppl. 1987, *16*:80-8.

126. Sinha SS, Coplan JD, Pine DS, Martinez JA, Klein DF, Gorman JM. Panic induced by carbon dioxide inhalation and lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. Psychiatry Res. 1999; *86(2)*:93-8.

127. Hollander E, Liebowitz MR, Gorman JM, Cohen B, Fyer A, Klein DF. Cortisol and sodium lactate-induced panic. Arch Gen Psychiatry. 1989, *46(2)*:135-40.

128. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. Am J Psychiatry. 1987, *144(8)*:1030-6.

129. Ströhle 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.

130. Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. J Appl Physiol. 1999, *87(3)*:982-92.

131. Broocks A, Meyer T, George A, et al. Decreased neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) but normal responses to ipsapirone in marathon runners. Neuropsychopharmacology. 1999, *20(2)*:150-61.

132. Broocks A, Schweiger U, Pirke KM. The influence of semistarvation-induced hyperactivity on hypothalamic serotonin metabolism. Physiol Behav. 1991, *50(2)*:385-8.

133. Dey S, Singh RH, Dey PK. Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. Physiol Behav. 1992, *52(6)*:1095-9.

134. Broocks A, Meyer T, Opitz M, et al. 5-HT1A responsivity in patients with panic disorder before and after treatment with aerobic exercise, clomipramine or placebo. Eur Neuropsychopharmacol. 2003, *13(3)*:153-64.

135. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. Sports Med. 1997, *24(1)*:8-16.

136. Maremmani I, Marini G, Fornai F. Naltrexone-induced panic attacks. Am J Psychiatry. 1998, *155(3)*:447.

137. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Dillon DJ, Klein DF. Effects of naloxone on patients with panic attacks. Am J Psychiatry. 1984, *141(8)*:995-7.

138. Harte JL, Eifert GH, Smith R. The effects of running and meditation on beta-endorphin, corticotropin-releasing hormone and cortisol in plasma, and on mood. Biol Psychol. 1995, *40(3)*:251-65.

139. Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. Sports Med. 1992, *13(1)*:25-36.

140. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, et al. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. Cereb Cortex. 2008, *18(11)*:2523-31.

141. Broocks A, Meyer TF, Bandelow B, et al. Exercise avoidance and impaired endurance capacity in patients with panic disorder. Neuropsychobiology. 1997, *36(4)*:182-7.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pan (Florenz), aus Meyers Konversationslexikon (2) 9

Abb. 2: Von links nach rechts: Sappho, Fresko in Pomeji (12), Jacob Mendes Da Costa (13), Carl Friedrich Otto Westphal (14) und Sigmund Freud (15) 11

Abb. 3: Molekülstruktur des CCK-4 (74) 25

Abb. 4: Laufbandspiroergometrie 32

Abb. 5: Beispiel eines Protokollbogens 36

Abb. 6: Anzahl der bei Patienten und Probanden in der jeweiligen Kondition (Ruhe/ Sport) hervorgerufenen Panikattacken, * p<0.02. 38

Abb. 7: Anzahl der Patienten und Probanden und deren subjektive Einschätzung, ob sich die CCK-4 induzierte Symptomatik durch vorausgehende 30-minütige körperliche Belastung vermindert, verstärkt oder nicht unterscheidet. 39

Abb. 8: MW (+SEM) des API-Gesamtscores der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition (Ruhe/Sport); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * p<0.05 zu Basal, + p<0.05 zu Ruhe. 41

Abb. 9: MW (+SEM) des API-Gesamtscores der Probandengruppe in der jeweiligen Kondition (Ruhe/Sport); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * p<0.05 zu Basal. 41

Abb. 10: MW (+SEM) des Angst-Subscores der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * p<0.05 zu Basal, + p< 0.05 zu Ruhe. 42

Abb. 11: MW (+SEM) des Angst-Subscores der Probandengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * p<0.05 zu Basal, + p< 0.05 zu Ruhe. 42

Abb. 12: MW (+SEM) des Somatischen Subscores der Patientengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * p<0.05 zu Basal, + p< 0.05 zu Ruhe. 43

Abb. 13: MW (+SEM) des Somatischen Subscores der Probandengruppe in der jeweiligen Kondition (Sport/Ruhe); vor Ruhe oder Sport (Basal), nach Ruhe oder Sport (Ruhe/Sport) und nach CCK-4 Injektion (CCK-4); * p<0.05 zu Basal, + p< 0.05 zu Ruhe. 43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Unterteilung der Angststörungen nach DSM-IV (17). 12

Tab. 2: Unterteilung der Angststörungen nach ICD-10 (18). 13

Tab. 3: Symptome einer Panikattacke nach DSM IV und deren Häufigkeit in % (17) (19). 14

Tab. 4: Lebenszeitprävalenz und 12-Monats-Prävalenz verschiedener Angststörungen (21) (22) 15

Tab. 5: In Deutschland für die Therapie der Panikstörung zugelassene Medikamente und deren häufigste Nebenwirkungen (43). 19

Tab. 6: Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden 31

Tab. 7: Akutes Panikinventar, nach (92); gelb unterlegt: somatischer Subscore; grün unterlegt: Angst-Subscore, nach (93) 34

Danksagung

Meinem Doktorvater und gleichzeitig geduldigem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Andreas Ströhle danke ich für seine unentwegte Unterstützung. Ich konnte mich jederzeit auf seine konstruktiven Ratschläge und Anregungen verlassen.

Für die vielen wertvollen Ideen und die tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Versuche danke ich allen beteiligten Kolleg(inn)en der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité am Campus Mitte.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn PD Dr. med. Fernando Dimeo, Leiter des Bereichs für Sportmedizin am Zentrum für Innere Medizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, sowie seiner Kollegin Frau Nancy Bock.

Für seinen Beistand, seine Ruhe und seine uneingeschränkte Loyalität danke ich meinem lieben Freund Felix Pehlke.

Mein größter Dank gilt jedoch all den Patienten und Probanden, die durch ihre Teilnahme an unserer Studie diese und damit auch meine Doktorarbeit erst ermöglicht haben.

Lebenslauf

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

Publikationen

Ströhle A, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Feller C, Heinz A, Dimeo F. The acute antipanic and anxiolytic activity of aerobic exercise in patients with panic disorder and healthy control subjects. J Psychiatr Res. 2009, 43(12):1013-7.

Ströhle A, Stoy M, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, Lang UE, Dimeo F, Hellweg R. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. Psychoneuroendocrinology. 2010, 35(3):364-8.

Erklärung an Eides statt

Ich, Barbara Graetz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Der akut antipanische Effekt von Sport bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum Unterschrift