

**Diplomarbeit**

**Effektivität der medikamentösen Therapie durch  
Antidepressiva im Vergleich zur kognitiven  
Verhaltenstherapie bei der Panikstörung  
Ein systematischer Überblick**

eingereicht von

**Laura Schöner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

unter der Anleitung von

**PD DDr. Human-Friedrich Unterrainer**

Graz, 26.01.2018

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 26.01.2018*

*Laura Schöner eh*

## Danksagungen

Einen großen Dank möchte ich in erster Linie meinem Betreuer PD DDr. Human-Friedrich Unterrainer aussprechen, der mich bei der Ideensammlung, der Planung und der Ausführung dieser Arbeit unterstützte. Ebenso will ich hiermit auch meiner Familie, besonders meiner Mutter Teresa Schöner, wie auch meinen Freunden und Freundinnen danken, besonders Christina Lipp und Flora Flucher, die mir auch bei einigen Kleinigkeiten weiterhelfen konnten und immer zur Unterstützung hinter mir standen.

## Zusammenfassung

Einleitung: Die Panikstörung ist durch wiederholt auftretende, unerwartete und nicht an eine bestimmte Situation gebundene Panikattacken mit starken vegetativen Begleitsymptomen gekennzeichnet und zählt mit einer Lebenszeitprävalenz von 3,2% bis 3,6% zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Die bis dato vorhandene Literatur liefert trotz der hohen Inzidenz nicht viele Ergebnisse, auf welche Therapieform am besten angesprochen wird.

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Kombinationstherapie von medikamentöser Therapie durch SSRI, TZA oder MAO-Hemmern und der kognitiven Verhaltenstherapie mit den jeweiligen Monotherapien zu vergleichen.

Methoden: Es wurden die Datenbanken *Pubmed* und *Web of Science* nach klinisch kontrollierte Studien mit oder ohne Randomisierung, die einen Vergleich der Pharmakotherapie durch SSRI, SNRI, MAO-Hemmer und/oder TZA mit der Psychotherapie durch CBT und deren Kombination beinhalten, durchsucht. Das Patientenkollektiv musste die Panikstörung als Hauptdiagnose aufweisen.

Ergebnisse: Nach primär 64 gefundenen Studien auf *Pubmed* und 108 Studien auf *Web of Science* wurden nach Beachtung aller definierten Ein- und Ausschlusskriterien und Entfernen von Duplikaten 10 Studien in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen. Alle Interventionen zeigten in den meisten Bewertungsskalen fortschrittliche Ergebnisse, die Kombinationstherapie jedoch schnitt in 7 von 10 Studien mit besseren Ergebnissen ab.

Diskussion: Zusammenfassend kann aufgrund der Limitationen und der Variabilität der Einzelergebnisse keine allgemein gültige Therapieempfehlung gefunden werden, jedoch erscheint die Kombinationstherapie als vorteilhaft. Eine individuelle Therapie, angepasst an die spezifischen Bedürfnisse des Individuums ist jedoch grundsätzlich essentiell. Generell sollte mehr Forschung auf dem Gebiet betrieben werden.

## **Abstract**

Introduction: Panic disorder is characterised by frequently appearing spontaneous panic attacks with strong vegetative attendant symptoms. With a lifelong prevalence of 3,2% to 3,6%, it belongs to the most frequent psychiatric disorders. Current literature on panic disorder yields merely adequate data on the recommendation for the most suitable therapy. Therefore, the aim of this systematic paper is to compare and assess the results and effectiveness of the combination therapy of pharmacological therapy with antidepressants and CBT to their monotherapy.

Methods: The data bases *Pubmed* and *Web of Science* were searched for clinical trials regarding studies that compare the combination therapy of pharmacological therapy by antidepressants and CBT or the monotherapy by each of them. The main diagnosis of the patients had to be panic disorder.

Results: After primarily findings of 64 studies on *Pubmed* and 108 studies on *Web of Science* only 10 studies met the criteria that was defined. Duplicates were excluded. Even though, almost all therapies did perform well in most of the scales used, the combination therapy, however, was the most effective intervention in 7 of 10 studies.

Discussion: Due to the limitations and variability of the results that are provided in the papers, no clearly defined recommendation for the most effective therapy can be made, but the combination therapy appears to be the most beneficial. Moreover, it is important to find a personalised therapy that is geared to the needs of the individual patient. However, in order to achieve the most suitable therapy for each patient, more research must be done in this particular field.

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	3
ZUSAMMENFASSUNG.....	4
ABSTRACT.....	5
INHALTSVERZEICHNIS.....	6
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	8
DIAGRAMMVERZEICHNIS.....	10
TABELLENVERZEICHNIS.....	11
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Angst.....</b>	<b>14</b>
1.1.1 Formen der Angst.....	14
1.1.2 Neurobiologie der Angst.....	15
<b>1.2 Angst- und Panikstörungen.....</b>	<b>18</b>
1.2.1 Definition.....	18
1.2.2 Epidemiologie.....	18
1.2.3 Klassifikation.....	19
1.2.4 Panikstörung.....	20
1.2.4.1 Definition.....	20
1.2.4.2 Epidemiologie.....	20
1.2.4.3 Ursachen.....	21
1.2.4.4 Symptomatik.....	28
1.2.4.5 Agoraphobie.....	30
1.2.4.6 Klassifikation.....	31
1.2.4.7 Diagnose.....	33
1.2.4.8 Differentialdiagnosen.....	35
1.2.4.9 Komorbiditäten.....	37
1.2.4.10 Beginn und Verlauf.....	37
1.2.4.11 Nicht-pharmakologische Therapie.....	38

1.2.4.12	Pharmakologische Therapie.....	42
1.2.5	Andere Angststörungen .....	46
1.2.5.1	Phobien – Agoraphobie, soziale Phobie und spezifische Phobie.....	46
1.2.5.2	Generalisierte Angststörung.....	46
<b>2</b>	<b>METHODEN .....</b>	<b>47</b>
<b>2.1</b>	<b>Auswahlkriterien .....</b>	<b>47</b>
<b>2.2</b>	<b>Informationsquellen .....</b>	<b>48</b>
<b>2.3</b>	<b>Suche.....</b>	<b>48</b>
<b>2.4</b>	<b>Auswahl der Studien.....</b>	<b>49</b>
<b>2.5</b>	<b>Prozess der Datengewinnung und Datendetails.....</b>	<b>50</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE – RESULTATE .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>Auswahl der Studien.....</b>	<b>51</b>
<b>3.2</b>	<b>Studienmerkmale .....</b>	<b>53</b>
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse der einzelnen Studien .....</b>	<b>54</b>
3.3.1	SSRI vs. CBT.....	64
3.3.2	TZA vs. CBT .....	66
3.3.3	MAO-Hemmer vs. CBT.....	68
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Beurteilung der Studien.....</b>	<b>69</b>
4.1.1	SSRI vs. CBT.....	69
4.1.2	TZA vs. CBT .....	73
4.1.3	MAO-Hemmer vs. CBT.....	74
<b>4.2</b>	<b>Einschränkungen der Arbeit.....</b>	<b>75</b>
<b>4.3</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>78</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>80</b>

## Glossar und Abkürzungen

CBT	kognitive Verhaltenstherapie
SSRI	selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektiven Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
TZA	Trizyklische Antidepressiva
MAO-Hemmer	Monoaminoxidasehemmer
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
GABA	Gammaaminobuttersäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
5-HT-1/2-Rezeptor	Serotonin-5-hydroxytryptamine-1/2 – Rezeptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
COMT	Catechol-O-methyltransferase
MAOA	Monoamin Oxidase A
SNPs	Einzelnukleotid-Polymorphismen
GLRB	Glycin-Rezeptor B
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
USA	United States of America
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ICD	International Classification of Diseases
APA	Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung
ACQ	Agoraphobic Cognitions Questionnaire
BSQ	Body Sensations Questionnaire
MI	Mobility Inventory
AKV	Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung
KHK	koronarer Herzkrankheit
LSD	Lysergsäurediethylamid
SLE	systemischer Lupus erythematodes
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
EKG	Elektrokardiogramm

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses
FVX	Fluvoxamin
ITT	intent-to-treat
mg	Milligramm
SCBT	self-administered cognitive behavioural therapy
RR	Blutdruck
HF	Herzfrequenz
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
PGE	Patient Global Evaluation
CGI	Clinical Global Improvement/Impression Scale
FQ-AG	Fear Questionnaire
SCL	Symptome-Checklist
PAI	Panic Appraisal Inventory
RAND-P	Physical Health Status Inventory
RAND-M	Mental Health Status Inventory
CSQ	Client Satisfaction Questionnaire
PDSS	Panic Disorder Severity Scale
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
GHQ	General Health Questionnaire
SD	Sheehan Disability Scale
STAI	State-trait Anxiety Inventory
PEP	Psycho, social and Environmental Problems Scale (Axis IV) Overall Functioning Assessement Scale (Axis V)
PAS	Panic and Agoraphobia Scale
GSSS	Global Symptom Severity Scale
bzw.	beziehungsweise
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
RIMA	Reversible Hemmer der Monoaminoxidase A
Ncl.	Nucleus

# Diagrammverzeichnis

DIAGRAMM 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES DEFENSIVSYSTEMS MIT DEN EFFERENTEN PROJEKTIONEN VOM ZENTRALEN KERN DER AMYGDALA ZU DEN VERSCHIEDENEN ANATOMISCHEN ZIELREGIONEN IM MITTELHIRN UND HIRNSTAMM (NACH HAMM ETAL. 2006) (7).....	17
DIAGRAMM 2: NEUROANATOMISCHE WEGE DER VISZEROSENSORISCHEN INFORMATION IM GEHIRN (50)	23
DIAGRAMM 3: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES PSYCHOPHYSIOLOGISCHEN MODELLS (MODELL NACH EHLERS & MARGRAF, 1989) (1).....	25
DIAGRAMM 4: DER ANGSTKREIS NACH WITTCHEN ET AL., 1993 (8) .....	39
DIAGRAMM 5: FLUSSDIAGRAMM ZUR AUSWAHL DER STUDIEN, QUELLE: AUTORIN, NACH DEN PRISMA- LEITLINIEN .....	52

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DER ANGSTSTÖRUNGEN, ZWANGSSTÖRUNGEN UND DER REAKTIONEN AUF SCHWERE BELASTUNGEN UND ANPASSUNGSSTÖRUNGEN NACH ICD-10 (5).....	19
TABELLE 2: EMPFEHLUNGEN FÜR DIE PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG DER PANIKSTÖRUNG (27) .....	43
TABELLE 3: TABELLE 3: VAN APELDOORN, RATE OF IMPROVEMENT DURING AND ACROSS THREE TREATMENTS FOR PANIC DISORDER WITH OR WITHOUT AGORAPHOBIA: COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY, SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR OR BOTH COMBINED. (2013) (32).....	54
TABELLE 4: VAN APELDOORN, IS A COMBINED THERAPY MORE EFFECTIVE THAN EITHER CBT OR SSRI ALONE? RESULTS OF A MULTICENTER TRIAL ON PANIC DISORDER WITH OR WITHOUT AGORAPHOBIA. (2008) (34) .....	55
TABELLE 5: VAN APELDOORN, A RANDOMIZED TRIAL OF COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY OR SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR OR BOTH COMBINED FOR PANIC DISORDER WITH OR WITHOUT AGORAPHOBIA: TREATMENT RESULTS THROUGH 1-YEAR FOLLOW-UP. (2010) (33).....	56
TABELLE 6: KOSZYCKI, A RANDOMIZED TRIAL OF SERTRALINE, SELF-ADMINISTERED COGNITIVE BEHAVIOR THERAPY, AND THEIR COMBINATION FOR PANIC DISORDER. (2011) (37) .....	57
TABELLE 7: KING, EFFICACY OF A SPECIFIC MODEL FOR COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY AMONG PANIC DISORDER PATIENTS WITH AGORAPHOBIA: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. (2011) (31) .....	58
TABELLE 8: AZHAR, COMPARISON OF FLUVOXAMINE ALONE, FLUVOXAMINE AND COGNITIVE PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOTHERAPY ALONE IN THE TREATMENT OF PANIC DISORDER IN KELANTAN--IMPLICATIONS FOR MANAGEMENT BY FAMILY DOCTORS. (2000) (35).....	59
TABELLE 9: SHARP, GLOBAL MEASURES OF OUTCOME IN A CONTROLLED COMPARISON OF PHARMACOLOGICAL AND PSYCHOLOGICAL TREATMENT OF PANIC DISORDER AND AGORAPHOBIA IN PRIMARY CARE. (1997) (38) .....	60
TABELLE 10: BARLOW, COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY, IMIPRAMINE, OR THEIR COMBINATION FOR PANIC DISORDER: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. (2000) (39).....	61
TABELLE 11: MARCHAND, TREATMENT OF PANIC DISORDER WITH AGORAPHOBIA: RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF FOUR PSYCHOSOCIAL TREATMENTS COMBINED WITH IMIPRAMINE OR PLACEBO. (2008) (41).....	62
TABELLE 12: LOERCH, RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF MOCLOBEMIDE, COGNITIVE-BEHAVIOURAL THERAPY AND THEIR COMBINATION IN PANIC DISORDER WITH AGORAPHOBIA. (1999) (41).....	63

# 1 Einleitung

Was sind die Gemeinsamkeiten von Freud, Goethe und Brecht? Abgesehen davon, dass sie berühmte Autoren waren, litten alle drei unter Angststörungen, nämlich der nach heutigen Definitionen so genannten Panikstörung beziehungsweise Agoraphobie. (1) Angst ist ein Phänomen, das jedem Menschen bekannt ist. Definieren könnte man es als Gefühl der Bedrohung, des Unheimlichen und des Ungewissen. Die als „normale Angst“ beziehungsweise „Realangst“ bezeichnete Angst dient zur Aktivierung der Alarmreaktion des Menschen, die entwicklungsgeschichtlich für das Überleben notwendig ist, um sich auf Flucht oder Kampf vorzubereiten. Wenn jedoch dieses Gefühl verstärkt verspürt wird und das normale Ausmaß an Furcht übersteigt, oder auch wenn kein Auslöser ausmachbar ist, kann man von einer Angststörung sprechen. (2)

Angst gehört unausweichlich zu unserem Leben. Dies bedeutet zwar nicht, dass den Menschen das Gefühl der Angst pausenlos bewusst ist, jedoch könnte es immer durch Erlebnisse, sowohl von außen als auch von innen, ins Bewusstsein treten. Die Menschheit versucht, durch verschiedene Konstrukte wie Religion, Magie oder auch Wissenschaft, die Angst zu überwinden, sowie durch Alkohol oder andere Suchtmittel zu betäuben. Doch die Angst ist nichts anderes als die Spiegelung unserer Abhängigkeiten und des Wissens um unsere Sterblichkeit, und gehört somit zu unserer Existenz.

Bewundernswert ist auch, dass Angst unabhängig von der Herkunft, der Kultur, des sozialen Status und auch der Entwicklungshöhe eines Volkes auftritt, wie der Tiefenpsychologe Fritz Riemann in seinem Werk „Grundformen der Angst“ beschreibt. Allein die Art der Angstobjekte ändert sich. Diese Veränderung ist zeitgeschichtlich zu beobachten. So hatte man vor Jahrhunderten noch Angst vor Blitz und Donner im Sinne eines Weltunterganges, jedoch wurden diese Theorien durch den wissenschaftlichen Fortschritt widerlegt. Heutzutage gibt es Ängste vor zum Beispiel Bakterien oder Flugangst, welche man sich damals noch nicht hätte vorstellen können. Auch die Mittel zur Bekämpfung der Angst haben sich verändert. Früher waren es möglicherweise Opfergaben an die Götter, heute werden pharmazeutische Mittel und auch Psychotherapie zur Erkennung und Konfrontation als Mittel der Wahl angesehen. Es sollte einem aber auch bewusst werden, dass eben solche Fortschritte in der Wissenschaft, die zu einer Auslöschung einer

bestimmten Angst führen, dafür wieder neue Ängste entstehen lassen. Somit ist dies ein Tausch von Ängsten und bedeutet, die Angst an sich wird auch nie verschwinden.

Angst wird immer dann empfunden, wenn man sich in Situationen befindet, die neu oder ungewohnt für einen sind. So gibt es normale alters- beziehungsweise entwicklungstypische Ängste, die jeder Mensch im Laufe seines Lebens erfährt, wie zum Beispiel das erste Mal alleine ohne die Hilfe der Mutter zu gehen, der Schulanfang, Prüfungen, der Beginn im Berufsleben, die Gründung einer Familie und auch das Ende des Lebens, der Tod. All diese Situationen werden trotz Angst in der Regel überwunden und somit gehört das Überwinden von Angst auch zum Erwachsenwerden und Lernen dazu. Zusätzlich besitzt jeder Mensch noch andere, individuelle Ängste, die mit den eigenen Lebensbedingungen, Anlagen und Umweltfaktoren zusammenhängen, und nicht zu den schon genannten typischen Ängsten zählen. Hier können Angst vor Menschenansammlungen, geschlossenen Räumen, bestimmten Tierarten oder Einsamkeit als Beispiele genannt werden. (3)

Angststörungen sind mittlerweile sehr verbreitet. Einer von neun Menschen weltweit litt 2013 an einer Art von Angststörung. Sie beginnen meist im Jugendalter oder frühen Erwachsenenalter. Prinzipiell kann zwischen vielen verschiedenen Arten von Angststörungen unterschieden werden, manche verursachen nur akut Symptome und andere chronifizieren und können Einfluss auf das tägliche Leben nehmen. Fast doppelt so viel Frauen wie Männer sind betroffen. Assoziierte zusätzliche Erkrankungen wie Depression, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit und Persönlichkeitsstörungen sind häufig. (4)

## 1.1 Angst

### 1.1.1 Formen der Angst

Grundsätzlich kann man zwischen drei Formen der Angst unterscheiden, die jedoch ineinander übergehen können.

1. Die *Realangst* ist eine natürliche Reaktion des Körpers auf Bedrohungen wie Katastrophen oder Gefahren, die von außen, jedoch auch von innen, wie zum Beispiel Sauerstoffmangel, kommen können. Symptome wie Panik, Aggression und Wut und Aktionen, wie Flucht oder Kampf, treten auf.
2. Als *Existenzangst* wird die Lebens- beziehungsweise Daseinsangst bezeichnet, die der Mensch im Laufe seiner Phylogenese entwickelt hat.
3. Durch unbewältigtes Konflikterleben entsteht die *neurotische Angst*, auch *Binnenangst* genannt. (5)

Auch Sigmund Freud hat in seinem Werk „Hemmung: Symptom und Angst“ zwischen drei Formen der Angst im Hinblick auf seine Theorie vom „Es“ (das Unbewusste), „Ich“ (das Bewusste) und „Über-Ich“ (das Gewissen, das Erlernte durch die Gesellschaft) unterschieden. Wenn es zu Konflikten zwischen diesen Instanzen kommt, entsteht Angst.

1. Die *Realangst* ist ein Konflikt zwischen dem „Ich“ und der Realität. Sie ist die Angst vor bereits erlerntem Bedrohlichen und führt immer zu zwei Reaktionen: zuerst der Angstausschub und dann die Schutzhandlung, wobei statt der Schutzhandlung auch eine Angstlähmung auftreten kann.
2. Die *neurotische Angst* ist ein Konflikt zwischen dem „Ich“ und dem „Es“ und ist die Angst vor einer, nicht wie bei der Realangst, bisher unbekanntem Gefahr. Sie kann mit dem heutigen Begriff der „Phobie“ gleichgesetzt werden. Sie hat den Ursprung in der menschlichen Psyche und ihren Triebregungen, jedoch kann das „Ich“ die Triebe nicht befriedigen.
3. Die *moralische Angst* ist ein Konflikt zwischen dem „Ich“ und dem „Über-Ich“. Gedanken oder Meinungen des „Ichs“ sind mit denen des „Über-Ichs“ nicht übereinstimmbar. (6)

## 1.1.2 Neurobiologie der Angst

Wie bereits erwähnt, dient die Angst evolutionsbiologisch zur Aktivierung der Alarmreaktion des Körpers, sodass dieser sich auf Flucht oder Kampf gefasst machen kann und das Überleben ermöglicht wird. 1872 beschrieb Darwin die Angst als Funktion der Vorbereitung von Verteidigungsmaßnahmen, was die Grundlage zur weiteren neurobiologischen Erforschung von Angstzuständen war. 1929 nannte Cannon die Angstreaktion auch „Kampf-Flucht-Reaktion“.

Grundsätzlich sind die pathologischen Ausprägungen von Angst nicht von den normalen zu unterscheiden, jedoch liegt bei den pathologischen eine Sensibilisierung des Defensivsystems vor. Bei Betroffenen kommt es schneller und durch geringeren Reiz zu einem Abwehrverhalten.

Das Defensivsystem ist ein Ablauf von zwei programmierten Prozessen: Man wird auf eine Gefahrenquelle, wie zum Beispiel ein Raubtier, aufmerksam, und meist löst dies initial eine so genannte „Furchtbradykardie“ aus, eine Verlangsamung des Pulses. Erst, wenn die Gefahr schon früher einmal identifiziert wurde, kommt es zur generellen Hypervigilanz und somit zur starken sympathikotonen Erregung des vegetativen Nervensystems und letztendlich zu Flucht oder Kampf.

Neuroanatomisch können dem Defensivsystem unterschiedliche Zentren zugewiesen werden. Das Schrecksystem wird vor allem im Hirnstamm gesteuert und ist für die Panik verantwortlich. Circa 70% der noradrenergen Neurone liegen im Locus coeruleus, der hier eine wichtige Rolle in der Signalverarbeitung und der Vigilanz übernimmt. Versuche mit elektrischer Stimulation dieses Kernes bei Affen führte zu Panikattacken, die mit menschlichen vergleichbar sind. Auch Provokationstests mit Laktat oder CO<sub>2</sub> führen zu panikähnlichen Symptomen. Hier ist zu bemerken, dass die Symptome bei Personen mit Panikstörung deutlich stärker ausgeprägt sind als bei Kontrollpersonen.

Auch die elektrische Stimulation serotonerger Nuclei in der Pons und im Mittelhirn, wie zum Beispiel im Raphe-Kern, führte in Tierstudien zu Panikattacken. Die Amygdala spielt neben dem Locus coeruleus auch eine sehr wichtige Rolle für das Alarmsystem. Alle eingehenden sensorischen Reize entweder aus dem Kortex oder aus dem Thalamus aktivieren das Defensivsystem im lateralen Kern der Amygdala, dann wird die Information über den basolateralen Kern und den

zentralen Kern der Amygdala zu unterschiedlichen Zielregionen im Hypothalamus, Mittelhirn und Hirnstamm projiziert, wo verschiedene Abwehrmechanismen initiiert werden. Es kann unter Umständen auch zu einer „Freeze-Reaktion“, auch Totstellreflex genannt, kommen, wenn die Bedrohung nicht vermeidbar ist. Als Beispiel könnte hier das Blutabnehmen im Krankenhaus genannt werden.

Es existieren zwei evolutionäre Notfallschaltkreise für bedrohliche Reize, den raschen und den langsamen Pfad. Der rasche Pfad funktioniert schneller, da er direkt den Weg über den Thalamus zum lateralen Kern der Amygdala unter Umgehung höherer kognitive Prozesse der kortikalen Strukturen geht. Der zentrale Kern der Amygdala ist mit vegetativen, somatomotorischen und endokrinen Hirnstrukturen verbunden und schickt die Information weiter, wie im Diagramm 1 zu sehen ist. Beim langsamen Pfad erhält die Amygdala Informationen, die über den Thalamus und über Kortexareale weitergeleitet werden. So können die Informationen schon auf recht hohem Niveau verarbeitet und mit schon Erlebtem im Hippokampus verglichen werden. (7)

Bei Angststörungen ist eine Vielzahl an Pathologien der Regulationssysteme anzunehmen, auch neurochemische Dysfunktionen in den noradrenergen, serotonergen, GABAergen, dopaminergen und glutamatergen Neurotransmittersystemen. Auch Opioide, Histamin, Cannabinoide, einige Neuropeptide, Zytokine und zelluläre Mediatoren spielen eine Rolle.

Eine andere Theorie ist auch, dass die Steuerung durch den präfrontalen Kortex blockiert wird und somit eine Hyperaktivität der Amygdala vorliegt. Auch Stress könnte zu einer Blockade des Kortex sowie des Hippokampus führen, und in weiterer Folge könnten längst gelöschte Furchtreaktionen durch die geschwächte Kontrollfunktion wieder auftreten. Hier greift die Psychotherapie an.

Das Defensivsystem ist bei Betroffenen der Angststörungen durchgehend in erhöhter Alarmbereitschaft und einer Hypervigilanz, das immerwährende Absuchen nach möglicherweise bedrohlichen Hinweisen, ist typisch. (7)

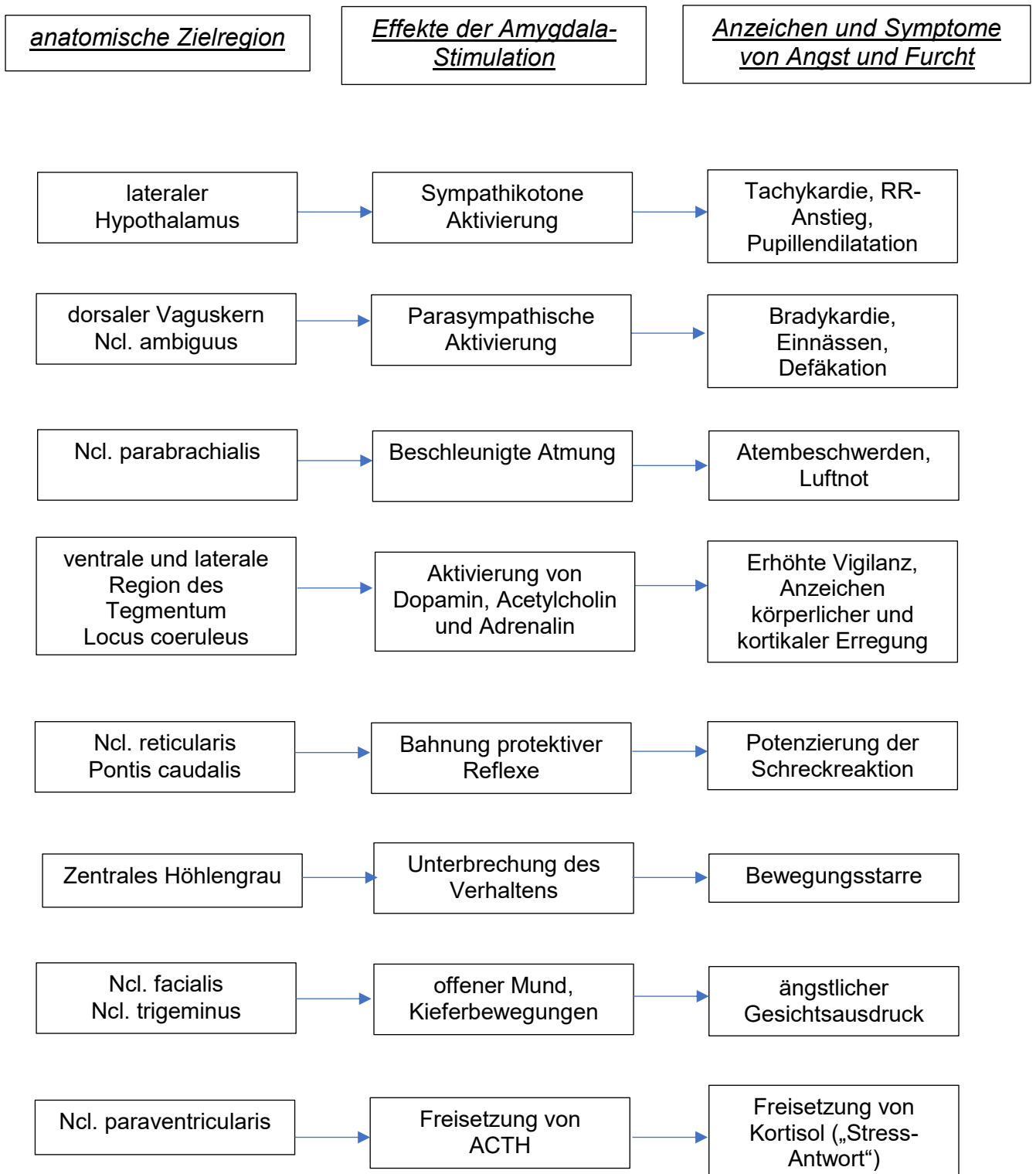


Diagramm 1: Schematische Darstellung des Defensivsystems mit den efferenten Projektionen vom zentralen Kern der Amygdala zu den verschiedenen anatomischen Zielregionen im Mittelhirn und Hirnstamm (nach Hamm et al. 2006) (7), Quelle: Autorin

## **1.2 Angst- und Panikstörungen**

### **1.2.1 Definition**

Angst- und Panikstörungen umfassen mehrere Erkrankungen, bei denen massive Angstreaktionen trotz Fehlen akuter Gefahr und Bedrohung auftreten. Symptomatisch werden diese Reaktionen sowohl körperlich als auch psychisch, jedoch ist das Erscheinungsbild abhängig von der jeweiligen genauen Erkrankung. In der Regel führen Angststörungen zu Behinderungen, vor allem im sozialen Bereich. (2) Nicht selten treten sie in Kombination mit anderen, körperlichen oder psychischen, Erkrankungen als Nebendiagnose auf. (8)

### **1.2.2 Epidemiologie**

Als Gruppe sind Angststörungen die häufigsten psychischen Störungen mit einer weltweiten Prävalenz von 7,3%, somit hat ungefähr einer von vierzehn Menschen zu jeder Zeit eine Art von Angststörung. In einem Jahr haben 11,6%, das heißt, einer von neun Menschen, eine Angststörung. Das weibliche Geschlecht ist weltweit ungefähr doppelt so oft betroffen, wie das männliche, und je älter man wird, desto seltener ist die Diagnose Angststörung. 55-Jährige haben zu 20% weniger Angststörungen als Menschen, die zwischen 35 und 54 Jahre alt sind. Die Prävalenz variiert sehr von Land zu Land. In Italien liegt die 12 – Monats – Prävalenz bei 2,4%, in Mexiko bei 29,8%. Allgemein kann man hier anmerken, dass die Prävalenz in den USA und in Europa höher ist als in anderen Kontinenten. Die spezifische Phobie ist weltweit die häufigste Angststörung, mit einer Lebenszeitprävalenz von 6-12%. Meistens haben Betroffene auch mehrere spezifische Phobien. Am zweithäufigsten ist die soziale Phobie mit einer Lebenszeitprävalenz von 10%. Sie ist häufiger in Nordamerika als in Westeuropa und betrifft beide Geschlechter ungefähr gleich oft. Die generalisierte Angststörung hat eine Lebenszeitprävalenz von 3-5%, die Panikstörung 2-5%, die Trennungsangst 2-3% und die Agoraphobie 3%. Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene leiden am häufigsten unter spezifischen Phobien, sozialer Phobie und Trennungsangst. Selektiver Mutismus ist mit einer Prävalenz von 0,7 – 0,8% sehr selten. (4)

### 1.2.3 Klassifikation

<b>F40 Phobische Störungen</b>	<b>F40.0 Agoraphobie</b>
	F40.00 ohne Panikstörung
	F40.01 mit Panikstörung
	F40.1 Soziale Phobie
	F40.2 Spezifische (isolierte) Phobien
<b>F41 Andere Angststörung</b>	F41.0 Panikstörung
	F41.1 Generalisierte Angststörung
	F41.2 Angst und depressive Stimmung, gemischt
<b>F42 Zwangsstörung</b>	F42.0 vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang
	F42.1 vorwiegend Zwangshandlungen (Zwangsrituale)
	F42.2 Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt
<b>F43 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen</b>	F43.0 akute Belastungsreaktion
	F43.1 posttraumatische Belastungsstörung
	F43.2 Anpassungsstörungen
	F43.20 kurze depressive Reaktion
	F43.21 längere depressive Reaktion
	F43.22 Angst und depressive Reaktion, gemischt
	F43.23 mit vorwiegender Beeinträchtigung von anderen Gefühlen
	F43.24 mit vorwiegender Störung des Sozialverhaltens

Tabelle 1: Klassifikation der Angststörungen, Zwangsstörungen und der Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen nach ICD-10 (5),  
Quelle: Autorin

## **1.2.4 Panikstörung**

### **1.2.4.1 Definition**

Panik ist eine ausgeprägte, meist anfallsweise auftretende Angst ohne einen sichtbaren Anlass und ist mit körperlichen und psychischen Symptomen verbunden. (2) Das Wort „Panik“ leitet sich vom altgriechischen Hirtengott Pan ab, der in der Lage war, Menschen und Viehherden durch sein überaus hässliches Aussehen in plötzlichen Schrecken zu versetzen, sodass diese sofort flüchteten und viele sogar den Ort dieses Geschehens mieden. (1) Bei der Panikstörung, auch episodisch paroxysmale Angst oder früher auch Herzphobie oder Herzneurose genannt, treten wiederholt unerwartete Panikattacken, die nicht an eine Situation gebunden sind, auf. Starke vegetative Symptome sind häufig. Dadurch kommt es bei dem oder der Betroffenen zur Erwartungsangst. (2)

Die Leitmerkmale der Panikstörung sind Panikattacken, die sowohl einzeln auftreten, meist zwischen einer und sechzig Minuten andauern, die Gefühle von intensiver Angst und Unbehagen hervorrufen und auch mit verschiedenen körperlichen und psychischen Symptomen einhergehen. Sie treten unerwartet und rasch auf und steigern sich auch sehr schnell in ihrer Intensität. (8)

### **1.2.4.2 Epidemiologie**

Es bestehen größere Schwankungen der Daten, besonders aufgrund von unterschiedlichen Arten der Methoden zur Diagnosestellung. (1) Einzelne Panikattacken kommen bei 20-40% der Gesamtbevölkerung vor. (7) Die Panikstörung betrifft 1,6-2,2% der globalen Bevölkerung. (9) Nach den DSM-III-R-Kriterien schwankt die Lebenszeitprävalenz zwischen 3,2% und 3,6% für die Panikstörung und zwischen 2,1% und 10,9% für die Agoraphobie. (1) Die 12-Monats-Prävalenz für Jugendliche und Erwachsene in den USA und vielen europäischen Staaten liegt zwischen 2 und 3%. Sowohl in Asien, Afrika und Lateinamerika ist die Prävalenz deutlich geringer. Hier liegt sie zwischen 0,1 und

0,8%. Auch die in den USA lebenden Afroamerikaner/-innen, Lateinamerikaner/-innen und asiatische Amerikaner/-innen haben eine geringere Prävalenz.

Frauen sind im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen. (10) Angststörungen sind bei Frauen die häufigste, bei Männern nach den Abhängigkeitssyndromen die zweithäufigste psychische Erkrankung. (1) Die Prävalenz vor dem 14. Lebensjahr ist sehr gering und liegt bei 0,4%. Im Jugendalter steigt sie nun an und erreicht im Erwachsenenalter ihren Gipfel. Im höheren Alter sinkt sie nun wieder. Bei über 64-Jährigen liegt sie nun wieder unter 0,7%. (10)

### **1.2.4.3 Ursachen**

Die Panikstörung hat eine multifaktorielle Ätiopathogenese mit biologischen und psychosozialen Ursachen. (8) Es gibt mehrere Erklärungsansätze, die hier anschließend beschrieben werden.

#### **Neurochemisches Modell:**

Verschiedene Neurotransmitter stehen im Fokus der Ätiopathogenese der Panikstörung. Dazu zählen unter anderem serotonerge und noradrenerge Systeme, GABA-Rezeptoren und endogene Liganden. (8)

Für die serotonerge Theorie ist das Verständnis der verschiedenen Serotonin – Rezeptoren wichtig. Der Serotonin–5–hydroxytryptamine–1 - Rezeptor, oder 5-HT-1-Rezeptor, wirkt anxiolytisch, also angstlösend, und hebt die Körpertemperatur. Dieser wird auch hauptsächlich für die pharmakologische Wirksamkeit der Antidepressiva verantwortlich gemacht. (9) Auch wegen dieser Wirksamkeit der SSRI's bei der Panikstörung hat das serotonerge Modell einen besonderen Stellenwert. (8) Der 5-HT-2 Rezeptor steigert hingegen die Angst, sorgt für Schlaflosigkeit und sexuelle Dysfunktion und senkt die Körpertemperatur. Der 5-HT-3-Rezeptor ist mit Appetitlosigkeit, Übelkeit und gesteigerter Darmmotilität assoziiert. (9)

Hier sind zwei Hypothesen zu unterscheiden: Einerseits die 5-HT-Defizit – Theorie, andererseits die 5-HT-Überschuss-Theorie. Nach der *5-HT-Defizit – Theorie* hemmt 5-HT in bestimmten Hirnregionen das Panikverhalten und durch den Mangel ist dies nun nicht mehr möglich. (9) Diese Defizit-Theorie konnte auch in

einer Studie bestätigt werden, bei der durch PET (Positronenemissionstomographie)-Untersuchungen herausgefunden wurde, dass PatientInnen mit Panikstörung an den 5-HT<sub>1A</sub> – Rezeptoren im anterioren und posterioren cingulären Kortex und im Raphekern weniger binden können als bei gesunden Vergleichspersonen. (11) Auch eine andere Studie bestätigt diese Theorie, bei der ebenfalls durch eine PET- Untersuchung und der Verwendung eines 5-HT<sub>1A</sub> Tracers geringere prä- und postsynaptische Bindungen der Rezeptoren im Raphekern, orbitofrontalen Kortex, temporalen Kortex und der Amygdala als bei gesunden Kontrollpersonen gefunden wurden. Auch bei Depressionen spielen diese Rezeptoren eine Rolle. (12)

Die *5-HT-Überschuss – Theorie* besagt, dass PatientInnen mit Panikstörung entweder einen Überschuss an 5-HT oder eine Hypersensitivität der postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren, insbesondere der 5-HT-2c-Rezeptoren, haben. Genau hier würden auch die SSRI, selektive Serotonin-Rezeptor-Inhibitoren, durch eine Downregulation genau dieser Rezeptoren wirken. (9)

Es wird eine Subsensitivität oder erniedrigte Aktivität der GABA (Gamma-Aminobuttersäure)-Rezeptoren vermutet. Diese sind Teil des inhibitorischen Neurotransmitter-Systems. Sie öffnen die Ionenkanäle von neuronalen Membranen, wodurch sie eine Hyperpolarisierung der Neurone auslösen und so die Reizschwelle dieser senken. So wird Angst physiologisch verringert. (8) In zahlreichen Studien konnte die verringerte GABA – Konzentration bei der Panikstörung gezeigt werden. Im anterioren cingulären Kortex und den Basalganglien zeigten sich deutlich niedrigere Konzentrationen als bei gesunden Vergleichspersonen (13), sowie im medialen präfrontalen Kortex. (14)

### **Neuroanatomisches Modell:**

Nach diesem Modell hat die Amygdala eine zentrale Funktion im Zusammenhang mit der konditionierten Angst und ist ein Teil des sogenannten „circuit of fear“, übersetzt „Schaltung der Angst“. Zu diesem zählen auch der Hippokampus, der mediane präfrontale Kortex, der median-dorsale Nucleus des Thalamus, die eine enge Beziehung zur Amygdala haben. (9)

In einigen Hirnregionen, wie dem Raphekern, dem Temporallappen und dem Thalamus, ist auch zu erkennen, dass PatientInnen mit Panikstörung deutlich

weniger 5-HT an die Rezeptoren binden als vergleichbare Kontrollpersonen. (15)

In der Studie von Inoue (16) wurde Mäusen Citalopram, ein Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, in drei verschiedene Hirnregionen, die Amygdala, den medianen präfrontalen Kortex und den medianen dorsalen Kern des Thalamus, injiziert. Zuvor wurden die Mäuse darauf konditioniert, dass sie nach einem bestimmten traumatischen Stimulus einen Totstellreflex ausüben. Das Ergebnis war, dass nur bei den Mäusen, denen die Injektion in diese bestimmten Hirnareale gegeben wurde, eine Reduktion des Reflexes zu beobachten war, und bei Mäusen, die die Injektion in andere Hirnareale bekommen haben, nicht. (16)

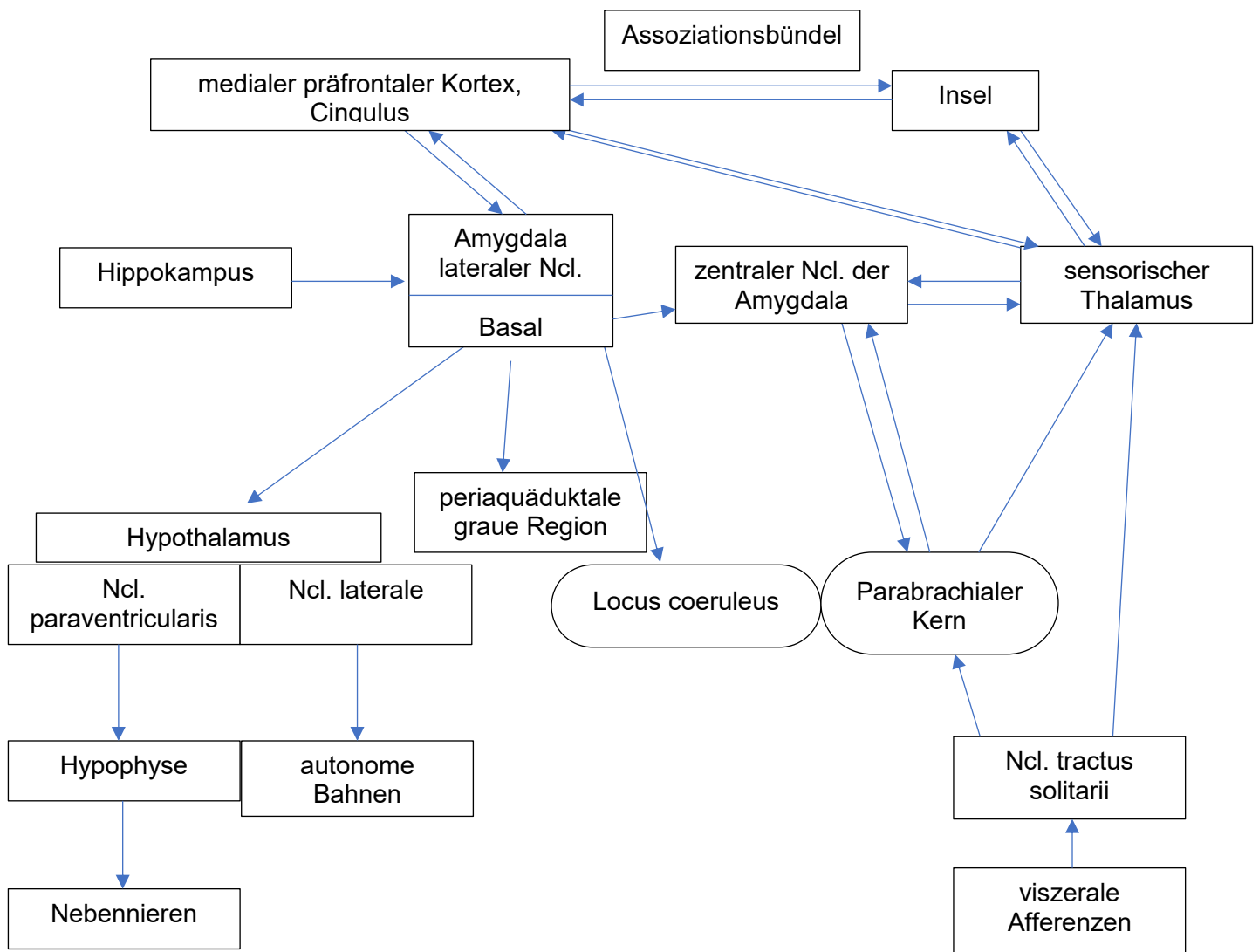


Diagramm 2: Neuroanatomische Wege der viszerosensorischen Information im Gehirn (50), Quelle: Autorin

Im Diagramm 2 werden die zwei Wege, wie viszerosensorische Information zur Amygdala übermittelt werden kann, beschrieben: Flussabwärts, vom Ncl. tractus solitarii über den Ncl. parabrachialis oder den sensorischen Thalamus, und flussaufwärts, vom primären viszerosensorischen Kortex und über die kortikothalamischen Bahnen, wodurch höhere neurokognitive Prozesse und eine Modulation von sensorischer Information möglich sind. Zusammenhängende Information wird im Hippokampus als Erinnerung gespeichert und direkt zur Amygdala übermittelt. Zu den großen efferenten Bahnen der Amygdala, die für die Angst relevant sind, zählen: der Locus coeruleus (steigert Norepinephrin-Ausschüttung, was zur physiologischer Erregung führt), die periaquäduktale graue Region (die zu Abwehrverhalten und posturalem Erstarren führt), der Ncl. paraventricularis des Hypothalamus (der für die Hypothalamus-Hypophysen-Adrenalin-Achse und somit für die Ausschüttung von Adrenocortikoiden zuständig ist), der Ncl. laterale des Hypothalamus (der das sympathische Nervensystem anregt) und der Ncl. parabrachialis (der die Atemfrequenz steuert). (50)

### **Genetische Ursachen:**

Wenn die Eltern an Angststörungen, depressiven oder bipolaren Störungen leiden, besteht ein höheres Risiko für die Kinder. (10) Das Risiko, an einer Panikstörung zu erkranken, liegt bei 15 – 17%, wenn Verwandte 1. Grades daran leiden. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate bei 31%. (8)

In mehreren europäischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen den Genen der Catechol-O-methyltransferase (COMT), des Neuropeptid-S-Rezeptors (NPSR1), der Monoamin Oxidase A (MAOA) und der Panikstörung entdeckt. (17) Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im TMEM132D Gen, einem Transmembran-Gen, sind ebenfalls mit der Panikstörung assoziiert. (18)

Eine aktuelle deutsche Studie fand heraus, dass auch mindestens vier Varianten des GLRB (Glycin-Rezeptor B) – Gens einen Risikofaktor für die Panikstörung darstellen. Dieses Gen wurde schon im Vorfeld mit einer neurologischen Erkrankung, der Hyperekplexie, in Zusammenhang gebracht. Bei dieser Erkrankung sind die Muskeln deutlich überspannt und in Schrecksituationen kommt es häufig zu Krampfanfällen und zum Sturz. (17) (19)

### Psychophysiologische Faktoren:

Die Auslöser der ersten Panikattacke sind oft akute Konflikte, Prozesse, bei denen der/die PatientIn überfordert ist, wie Trennungen, Angst, alleine gelassen zu werden, Enttäuschungen oder Todesfälle in der Umgebung. Rauchen und Alkoholmissbrauch sind auch oft auslösende Faktoren. Jedoch sind dies nur die Auslöser, die wirkliche Erkrankung hat tiefergehende Wurzeln, die oftmals in die Kindheit zurückreichen. PatientInnen waren häufig verwöhnte und unselbstständige Kinder, die sehr von ihrer Mutter abhängig waren. Kontroverse Autonomiewünsche, Aggressivität und Trennungsängste sind typisch. (5) Die Grundannahme des psychischen beziehungsweise kognitiven Modells zur Panikstörung besagt, dass Panikattacken durch positive Rückkoppelung zwischen körperlichen Symptomen, deren Wahrnehmung inklusive Assoziation mit Gefahr und der dadurch ausgelösten Angstreaktion entstehen. Ehlers und Margraf beschrieben 1989 diesen Teufelskreis zur Entstehung von einer Panikattacke: Interne Stressoren, sowohl physiologischer Art, wie zum Beispiel Herzklopfen, Schwitzen oder Schwindel, als auch psychischer Art, wie etwa bestimmte Gedanken, oder auch externe Stressoren, wie Hitze oder Koffeineinnahme, führen zu körperlichen oder kognitiven Veränderung des Individuums. Diese werden wiederum wahrgenommen und als gefährlich eingestuft, wodurch das Individuum in Panik versetzt wird und es zu weiteren und verstärkten physiologischen Veränderungen beziehungsweise Symptomen kommt und der Kreis wieder von vorne beginnt. (1)

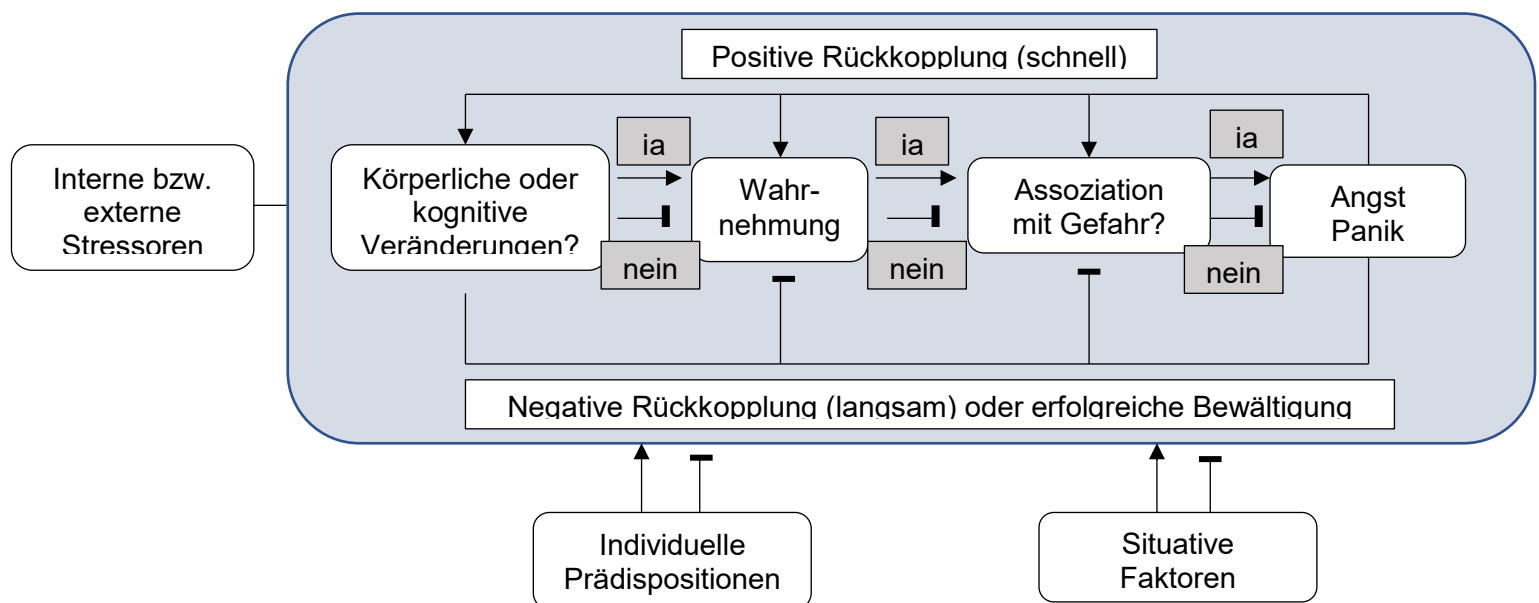


Diagramm 3: Graphische Darstellung des psychophysiologischen Modells (Modell nach Ehlers & Margraf, 1989) (1), Quelle: Autorin

### **Lerntheoretisches Modell:**

Nach diesem Modell liegen die Gründe der Panikstörung in der Entstehung der Angstsymptomatik durch die klassische Konditionierung. Orte, die zuerst neutral waren, lösen Angst aus, die auch mit anderen Orten assoziiert wird. Dieser Generalisierung folgt das Vermeidungsverhalten. (8)

Ein einflussreiches Modell zu dieser Theorie beschrieb Mowrer 1960, nämlich die Zwei-Faktoren-Theorie. Dieses Modell beschreibt zwei Phasen, die zur Erklärung der Ätiologie von Angststörungen dienen sollen. Die erste Phase beschreibt die klassische Konditionierung, denn in dieser wird auf einen ursprünglich neutralen Reiz aufgrund traumatischer Ereignisse mit einer angeborenen unkonditionierten Reaktion reagiert, dies miteinander verknüpft und in Zukunft kann allein der neutrale Reiz eine Angstreaktion hervorrufen. Die zuerst unkonditionierte Reaktion ist nun konditioniert. Dies führt in weiterer Folge zum Vermeidungsverhalten, was nun schon zur zweiten Phase, der operanten Konditionierung, führt. Durch die Vermeidung wird die Angst noch mehr verstärkt.

(1) Ein Beispiel für die Theorie Mowrers wäre: Eine Person fährt mit der U-Bahn, die anderen Personen kommen ihm/ihr während der Fahrt sehr nahe (unkonditionierter Stimulus) und er/sie reagiert darauf mit Angst (unkonditionierte Reaktion). Alleine das Milieu der U-Bahn kann für die Person zu einem konditionierten Stimulus werden und eine konditionierte Reaktion, in dem Fall Angst vor dem U-Bahnfahren, hervorrufen. In weiterer Folge würde die Person dies vermeiden und die Angst würde sich verstärken. (20)

Diese Theorie wurde zwar durch Tierexperimente bestätigt, jedoch ist sie nicht ausreichend für die Erklärung, denn nicht immer ist ein traumatisches Ereignis feststellbar. So kann es auch sein, dass harmlose Erfahrungen traumatisch verarbeitet werden. 1971 sprach Seligman ein Modell der Reiz-Reaktions-Verbindungen durch vorbereitete Phobien aus. Ein Beispiel dafür von Marks im Jahre 1987: Ein Kind spielt im Sandkasten und das Auto der Eltern ist in der Nähe geparkt. Eine Schlange bewegt sich neben dem Sandkasten, das Kind rennt zum Auto und zwickt sich beim Schließen der Tür einen Finger ein. In weiterer Folge hat das Kind jedoch nicht Angst vor Autotüren, sondern vor Schlangen.

Goldstein und Chambless teilten 1978 die Agoraphobie in eine einfache und komplexe Agoraphobie ein. Die seltenere einfache Agoraphobie ist die durch traumatische Ereignisse ausgelöste Angst vor der phobischen Situation selbst, die

viel häufigere komplexe Agoraphobie ist jedoch die Angst vor den Konsequenzen der Phobie, also die Phobophobie. (1)

### **Andere Ursachen:**

Weitere mögliche Trigger für den „circuit of fear“ konnten ausfindig gemacht werden. Es wurden mehrere Studien mit CO<sub>2</sub>-Inhalation, Flumazenil, Koffein und virtueller Realität als Trigger für Panikattacken bei PatientInnen mit Panikstörung durchgeführt. (9) Flumazenil wird als Antidot für Benzodiazepine verwendet, die als Medikation einer akuten Panikattacke genutzt werden. In einer Studie konnte bewiesen werden, dass PatientInnen mit Panikstörung nach einer Flumazenil-Infusion im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Panikattacken und ängstliche Symptome entwickelten. (21) Besonders die Korrelation zwischen der Atemphysiologie und Panikattacken ist signifikant: Betroffene scheinen an einer Hypersensitivität gegenüber CO<sub>2</sub> zu leiden. (9)

Auch neuroendokrine Prozesse spielen eine Rolle. Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) führt bei PatientInnen mit Panikstörung zu einer geringeren ACTH-Reaktion, jedoch zu einer erhöhten Stressreaktion im Locus coeruleus. (7)

Des Weiteren gibt es noch andere Ursachen beziehungsweise Risikofaktoren, wie etwa umweltbezogene Faktoren. Auch Erkrankungen der Atemwege, wie zum Beispiel Asthma, sind assoziiert mit der Panikstörung. Sexueller und physischer Missbrauch sind in der Vergangenheit von PatientInnen mit Panikstörung häufiger als bei anderen Angststörungen. Rauchen zählt ebenso als Risikofaktor für sowohl Panikattacken als auch die Panikstörung.

Zum Ausbruch der ersten wirklichen Panikattacke und in weiterer Folge zur Erkrankung führen meistens vorhergehende identifizierbare Stressoren, die unterschiedlicher Natur sein können. Oft sind es zwischenmenschliche Stressoren, es können aber auch Todesfälle in der Familie, Krankheit, negative Erfahrungen mit illegalen oder legalen Drogen (10), Schwangerschaft, Geburt, Scheidung oder Trennung sein. (1) Bei circa 80% der PatientInnen können ein oder mehrere schwerwiegende Ereignisse kurz vor dem Einsetzen der Panikstörung festgestellt werden. Risikofaktoren sind unter anderem Geschlecht, Alter, Lebensereignisse und der Familienstand, jedoch können keine wesentlichen Unterschiede durch die Faktoren Stadt/Land, Beruf oder Sozialstatus ausgemacht werden. (1)

#### 1.2.4.4 Symptomatik

Schon Freud beschrieb die Panikattacken folgendermaßen: „Ein solcher Angstanfall besteht entweder einzig aus dem Angstgeföhle ohne jede assoziierte Vorstellung oder mit der naheliegenden Deutung der Lebensvernichtung, des ‚Schlagtreffens‘, des drohenden Wahnsinns, oder mit dem Angstgeföhle ist irgendwelche Parästhesie beigemenget (ähnlich der hysterischen Aura), oder endlich ist der Angstempfindung ist eine Störung irgend einer oder mehrerer Körperfunktionen , der Atmung, Herztätigkeit, der vasomotorischen Innervation, der Drüsentätigkeit verbunden. Aus dieser Kombination hebt der Patient bald das eine, bald das andere Moment besonders hervor, er klagt über ‚Herzkrampf‘, ‚Atemnot‘, ‚Schweißausbruch‘, ‚Heißhunger‘ u. dgl., und in seiner Darstellung tritt das Angstgeföhle häufig ganz zurück oder wird unkenntlich als ein ‚Schlechtwerden‘, ‚Unbehagen‘ usw. bezeichnet.“ (1)

Plötzliche, schwere Angstzustände, bei denen der/die PatientIn Todesängste erleidet, aber an keiner körperlichen Grunderkrankung leidet, treten auf. Meist kommt es ohne Vorboten und aus heiterem Himmel zu diesen sogenannten Panikattacken, jedoch können manche Betroffene auch vorhergehende Übelkeit, Schwindel, innere Unruhe oder leichte Herzbeklemmung spüren (5), doch sind die Symptome nicht mit externen Stimuli in Verbindung zu bringen. (1)

Typische Symptome sind starkes Herzklopfen, Druck- und Beklemmungsgeföhle in der Brust, Blutdruckerhöhung, Atemnot, Hyperventilation, Schweißausbrüche, Schwindel, Zittern und Ohnmachtsgeföhle, jedoch keine Bewusstlosigkeit. Im Zentrum der Symptomatik steht die elementare Angst. (5) Die durch deskriptive Daten gezeigten am häufigsten wahrgenommenen Symptome sind Herzklopfen/-rasen, Schwindel oder Benommenheit und Atemnot. Durch Messungen während Panikattacken wurde festgestellt, dass nur ein durchschnittlicher Herzfrequenzanstieg von 11 Schlägen pro Minute bei spontanen, sowie 8 Schläge pro Minute bei situativen Anfällen vorliegt, was für eine Diskrepanz zwischen dem subjektiven Erleben der PatientInnen und der tatsächlichen Erregung spricht. Dies ist ein Zeichen für das typisch für PanikpatientInnen übermäßige bedrohliche Bewerten von körperlichen Symptomen. (1)

Diese körperlichen Symptome sind mit kognitiven verbunden. (7) Oft denken PatientInnen mit Panikstörung, sie würden an einem Herzinfarkt erleiden und sofort

sterben. Somit ist eine Vernichtungs- und Todesangst typisch. (5) 50% der PanikpatientInnen leiden während einer Attacke an Todesangst, andere deuten Schwindel als Zeichen einer Kreislaufkrise. Auch Schamgefühle, die durch den Kontrollverlust zustande kommen können, treten oft auf. Dies kann zum Beispiel die Scham sein, die durch das Anstarren anderer Leute wegen der Hilflosigkeit entsteht oder das ungewollte Ausstoßen von Schreien sein. (7) Häufig laufen PatientInnen hilfesuchend umher. (5)

Manchmal treten Derealisations- und Depersonalisationserlebnisse auf. Diese Gefühle, der Welt oder sich selbst fremd zu sein, wirken möglicherweise traumatisch. Die Panikattacke flutet an, verstärkt sich innerhalb von 10 Minuten bis zu ihrem Maximum und sistiert nach ungefähr 30 Minuten. (7) Sie können aber auch bis zu zwei Stunden andauern. (5) Die Streubreite der Dauer einer Panikattacke ist sehr groß, im Durchschnitt beträgt sie jedoch 30 Minuten. (1)

Wenn Hilfe in Erreichbarkeit ist, fluten die Symptome normalerweise wieder langsam ab. Medikamentöse Therapie hilft dabei weniger als die Anwesenheit eines/r Arztes/Ärztin, weshalb die Panikattacken bei Betroffenen nicht so häufig im Krankenhausbereich auftreten. (5) Ein Ort, an dem sie sich sicher fühlen, ist auch sehr hilfreich. (7)

Interessant ist die retrospektive Verzerrungstendenz von PanikpatientInnen. Kurze Zeit oder sofort nach einer Panikattacke beschreiben sie rückblickend weniger Symptome und schätzen den Schweregrad der Attacke häufiger als moderat ein, wobei sie eine Woche oder später die Panikattacke oft als besonders schwer und in Verbindung mit viel mehr Symptomen beschreiben. (1)

Der ersten Panikattacke folgt eine phobische Entwicklung. PatientInnen leben in ständiger Angst vor einer erneuten Attacke und vor dem Sterben. Diese Entwicklung wird Erwartungsangst oder auch Phobophobie genannt. Dagegen sind weder normale Herzbefunde oder das Wissen, dass Panikattacken nicht tödlich enden, hilfreich. Sie neigen dazu, kontinuierlich ihren Puls, die Herzfunktion oder andere vegetative Schwankungen zu kontrollieren und reagieren auf kleine Änderungen sehr sensibel und ängstlich und deuten sie als Vorboten einer schlimmen Pathologie.

Die Phobophobie tritt in den Vordergrund der PatientInnen. Ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten entsteht, denn sie riskieren keine möglichen Auslöser einer erneuten Panikattacke. So ist es häufig, dass sie sich schonen, das Haus nicht

verlassen, und sie vermeiden jegliche Art von Aufregung oder Unruhe. (5) Diese Art von Symptomen ist typisch für die Agoraphobie. Sie meiden öffentliche Orte wie Kaufhäuser, Restaurants und wollen nicht Autofahren, weil sie Angst haben, ausweglos gefangen zu sein, hilflos zu sein oder auch, weil es ihnen peinlich wäre, offensichtlich diese Situation zu verlassen. So meiden AgoraphobikerInnen Orte mit großer Entfernung ihrer „sicheren“ Orte, meist ihrem Zuhause. Um diese Angst ein wenig zu mindern, führen sie häufig „Sicherheitssignale“, wie zum Beispiel Medikamente (Benzodiazepine), Handys oder die Telefonnummer eines/r Arztes/Ärztin, mit sich. (7) Einschlafstörungen und Angst, alleine zu sein, sind häufig. (5)

Oft treten nächtliche Panikattacken auf, bei denen die PatientInnen direkt in einem Stadium der Panik aus dem Schlaf aufwachen. Es wurde geschätzt, dass ein Drittel aller Betroffenen der Panikstörung in den USA mindestens einmal im Quartal an einer solchen nächtlichen Panikattacke leide, wobei die meisten zusätzlich auch Panikattacken am Tag haben.

Viele Betroffene klagen über konstante oder schwankende Angstgefühle im Hinblick auf ihre physische und psychische Gesundheit. Oft katastrophisieren sie harmlose Symptome und deuten zum Beispiel Kopfschmerz als Hinweis für einen Hirntumor oder Herzrasen als Herzinfarkt. Die Angst vor Medikamentennebenwirkungen ist auch erhöht.

Es kommt zu großen Problemen im sozialen und beruflichen Bereich. Arbeitslosigkeit und Schulabbruch sind nicht selten. Die Panikstörung ist die Erkrankung mit den meisten Besuchen bei dem/r Arzt/Ärztin im Vergleich zu den anderen Angststörungen, besonders, wenn die häufige Zusatzdiagnose der Agoraphobie besteht. Die Panikstörung ist mit höheren Selbstmordversuchsrate und Selbstmordgedanken assoziiert. (10)

#### **1.2.4.5 Agoraphobie**

Häufig leiden PatientInnen mit Panikstörung auch an der Agoraphobie. Das Wort leitet sich von den griechischen Worten „agorá“, das Marktplatz bedeutet, und „phóbos“, das Furcht bedeutet, ab. (22) Die in der griechischen Mythologie

vorkommende Gottheit namens Phobos war in der Lage, Menschen zu erschrecken, und allein durch sein Abbild Menschen zur Flucht zu bringen. Westphal schrieb 1871 über die Agoraphobie: „Was ihm Angst mache, davon habe er selbst keine Vorstellung, es ist gleichsam die Angst vor der Angst“ und Freud behauptete, dass häufig die Erinnerung an einen Angstanfall bei Menschen mit Agoraphobie zu finden sei: „In Wirklichkeit ist das, was der Kranke befürchtet, das Ereignis eines solchen Anfalls unter solchen speziellen Bedingungen, dass er glaubt, ihm nicht zu entkommen.“ (1) AgoraphobikerInnen haben Angst, an Orten oder Situationen zu sein, bei denen durch das Auftreten von peinlichen Symptomen beziehungsweise einer Panikattacke flüchten nur schwer möglich wäre oder keine Hilfe bereit wäre. So meiden sie Menschenmengen, öffentliche Plätze, öffentliche Verkehrsmittel, weite Entfernungen von Zuhause (2) oder im schlimmsten Fall, überhaupt außer Haus zu gehen. (1)

#### **1.2.4.6 Klassifikation**

Um die Panikstörung zu diagnostizieren und von anderen Angststörungen zu unterscheiden, existieren zwei wesentliche Klassifikationen. Einerseits gibt es die von der Weltgesundheitsorganisation WHO herausgegebene „International Classification of Diseases“ ICD-10 und andererseits das Klassifikationssystem der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung (APA), das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ DSM-IV (23), beziehungsweise mittlerweile schon DSM-V. (10)

Erstmals eingeführt wurde die Panikstörung als eigene Kategorie in die DSM-III-Klassifikation im Jahre 1980. (1) Nach den DSM-IV-Kriterien ist eine Panikstörung erst dann zu diagnostizieren, wenn wiederholt unerwartete Panikattacken auftreten, wobei vier oder mehr folgender Symptome auftreten müssen: Palpitationen beziehungsweise Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Kurzatmigkeit beziehungsweise Atemnot, Erstickungsgefühle, Thoraxschmerzen beziehungsweise Beklemmungsgefühl in der Brust, Übelkeit, Schwindel beziehungsweise Benommenheit, Kälteschauer oder Hitzegefühle, Parästhesien, Derealisation oder Depersonalisation, Angst des Kontrollverlustes und Todesangst. Zusätzlich zählt die mindestens einen Monat anhaltende Besorgnis, noch eine

weitere Panikattacke oder ihre Konsequenzen zu erleiden, beziehungsweise eine deutliche Verhaltensänderung, nach wenigstens einer Panikattacke als Kriterium.

(2)

Im Gegensatz dazu wird die Panikstörung bei der ICD-10 Klassifikation unter dem Code F41.0 als Erkrankung mit wiederkehrenden, schweren und ohne speziellen Umstand ausgelösten Panikattacken, die plötzlich auftreten, beschrieben.

Eine Panikattacke ist charakterisiert durch:

- 1) Starke Furcht
- 2) Plötzlichen Beginn
- 3) Das Maximum wird nach wenigen Minuten erreicht und endet dann wieder nach wenigen Minuten
- 4) Mindestens vier der folgenden Symptome (wobei von a bis d mindestens eines zutreffen muss):
  - a) Palpitationen oder Herzklopfen
  - b) Schwitzen
  - c) Zittern
  - d) Trockener Mund
  - e) Thoraxschmerz
  - f) Erstickungsgefühlen
  - g) Benommenheit
  - h) Taubheits- oder Kribbelgefühle
  - i) Kälteschauer oder Hitzewelle
  - j) Kontrollverlust, Gefühl des Verrücktwerdens
  - k) Derealisation oder Depersonalisation
  - l) Todesangst

Für die Diagnose nach den ICD-10-Richtlinien darf für die Panikattacken keine vorhersagbare oder bekannte Situation als Auslöser dienen, es darf keine objektive Gefahr bestehen und zwischen den Panikattacken müssen weitgehend angstfreie Zeiträume liegen, wobei mit der Zeit Erwartungsangst entsteht. (8) Laut den ICD-10 Richtlinien darf für die Diagnose Panikstörung auch keine andere Erkrankung wie affektive Störungen, Schizophrenie oder somatoforme Störungen den Panikattacken zugrunde liegen. (24) Die wichtigste Ausschlussdiagnose ist jedoch die Agoraphobie, denn wenn die vorliegt, gilt sie als Hauptdiagnose. Auch das

zeitliche Kriterium, dass die Panikattacken innerhalb eines Monats auftreten, ist wichtig. (8) Da diese Störung individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt ist, wird zwischen einer mittelgradigen und schweren Form der Panikstörung unterschieden. Bei der mittelgradigen Panikstörung kommt es zu mindestens vier Panikattacken in vier Wochen und bei der schweren Form zu mindestens vier Panikattacken pro Woche innerhalb von vier Wochen. (24)

Bei dieser Klassifikation ist das Bestehen der Symptome für über einen Monat wie bei der DSM-IV-Klassifikation nicht notwendig (23), dafür jedoch das Vorkommen mehrerer, also mindestens zwei, Panikattacken innerhalb eines Monats (8).

In der DSM-IV-Klassifikation sind diese typischen Symptome primär als Panikstörung anzusehen, mit der weiteren Unterscheidung zwischen Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie. (23) In der ICD-10-Klassifikation kann zwischen der unter dem Code F40.00 angeführten Agoraphobie ohne Panikstörung oder der unter F40.01 angeführten Agoraphobie mit Panikstörung unterschieden werden. (24)

#### **1.2.4.7 Diagnose**

Die Diagnose wird klinisch entweder nach den ICD-10 oder den DSM-V Kriterien gestellt, wie im Kapitel 1.2.4.6 nachzulesen ist.

Hier ist noch zu anmerken, was die genauen Bezeichnungen aussagen. Als Kriterium gilt, dass wiederholt unerwartete Panikattacken auftreten. „Wiederholt“ bedeutet mehr als eine Panikattacke und „unerwartet“ sagt aus, dass kein offensichtlicher Hinweis oder Trigger zur Entstehung beiträgt. Um dies herauszufinden, muss der/die Arzt/Ärztin dem/r PatientIn gezielt Fragen zum Ablauf vor der Panikattacke stellen. Jedoch haben circa die Hälfte aller Personen mit der offiziellen Diagnose „Panikstörung“ sowohl unerwartete, als auch erwartete Panikattacken, was aber die Diagnose nicht widerlegt. (10)

Für die Panikstörung sind unerwartete Panikattacken charakteristisch, erwartete sprechen hingegen für eine Phobie. Jedoch gibt es bei der Panikstörung auch Spezialfälle von sogenannten situativ vorbereiteten Panikanfällen. Diese „situationally predisposed“ Panikattacken treten vermehrt bei bestimmten Stimuli auf, müssen dies aber nicht zwangsläufig. Auch bei der Panikstörung mit

Agoraphobie können sowohl unerwartete als auch situative Panikattacken auftreten.

Allgemein sollte man auch auf den Kontext der Panikattacke achten, denn auch bei anderen Angststörungen können diese auftreten. Charakteristisch für die Panikstörung ist die Furcht vor der körperlichen oder geistigen Katastrophe während eines Anfalls, bei der Sozialphobie steht hingegen eher die Furcht vor Blamage im Mittelpunkt und bei der spezifischen Phobie die Furcht vor dem Objekt selbst. (1)

Zwar variiert die Frequenz und der Schweregrad der Panikattacken von Person zu Person, jedoch ist mindestens eine Panikattacke mit mehr als vier der im Kapitel 1.2.4.6 genannten Symptome für die Diagnose notwendig. Betroffene haben dennoch Schwankungen, wie zum Beispiel nur eine Panikattacke in ein paar Monaten, eine pro Woche, eine pro Tag, eine mit weniger oder auch mit allen genannten Symptomen. Diese Unterschiede haben auch einen großen Zusammenhang mit der Familiengeschichte, den Komorbiditäten und auch der Begriffszuordnung einer Panikattacke der einzelnen Personen.

Die in den DSM-V-Kriterien erwähnte Sorge um weitere Panikattacken oder deren Konsequenzen ist sowohl physischer, psychischer und sozialer Natur. Physisch denken Betroffene an eine Art von Herzleiden oder Epilepsie, psychisch an das „Verrücktwerden“ und soziale Folgen wie Abgrenzung oder Belustigung wegen der möglichen sichtbaren Symptome sind gefürchtet.

Auch das Vermeidungsverhalten zählt als dringender Hinweis für die Panikstörung. Betroffene beschränken ihre täglichen Aktivitäten auf ein Minimum, vermeiden physische Anstrengung und achten darauf, dass im Falle einer Panikattacke Hilfe bereitsteht. Ändern sich die Tagesabläufe in Richtung der typischen Verhaltensweisen der Agoraphobie, muss dies als Zusatzdiagnose getroffen werden. Dazu zählen das Vermeiden des Verlassens des Hauses, des Verwendens möglichst keiner öffentlichen Verkehrsmittel und des Einkaufens. (10)

Global gesehen gibt es unterschiedliche Auffassungen der diagnostischen Kriterien, was auch die Epidemiologie erschwert. Die Unterscheidung zwischen „erwarteter“ und „unerwarteter“ Panikattacke variiert ebenso. Ein Vietnameser verbindet zum Beispiel das Verlassen des Hauses ins sehr windige Freie mit einer Art von Panikattacke. Dieses kulturelle Syndrom wird „trúng gió“ („geschlagen vom Wind“) genannt und die Symptome ähneln der DSM-V-Klassifikation einer Panikstörung sehr. Unter Lateinamerikanern gibt es die das kulturelle Syndrom

namens „ataque de nervios“ („Nervenattacke“) und Kambodschaner kennen so genannte „khyal“ Attacken, die beide auch Überlappungen mit Angststörungen, insbesondere der Panikstörung, zeigen. (10)

Neben dem Gespräch existieren auch verschiedene Fragebögen als Hilfestellung zur Diagnosestellung. Häufig verwendet werden zum Beispiel der ACQ (Agoraphobic Cognitions Questionnaire), der BSQ (Body Sensations Questionnaire) und das Mobilitäts-Inventar (MI). Diese drei Skalen werden im Rahmen vom „Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV)“ von Ehlers, Margraf und Chambless in der deutschen Sprache zusammengefasst. (1)

#### **1.2.4.8 Differentialdiagnosen**

Die Differentialdiagnosen sind bei allen Angststörungen recht ähnlich.

Körperliche internistische, neurologische und toxische Differentialdiagnosen müssen ausgeschlossen werden. Dazu zählen:

- Kardiovaskulär: Myokardinfarkt, Angina pectoris bei KHK (koronarer Herzkrankheit), Arrhythmien, Vitien wie Klappenfehler, Hypertonie (8) , paroxysmale Tachykardie, hyperkinetisches Herzsyndrom (5)
- Diätetisch: Koffeinüberdosierung, Natriumglutamat, Kombination von MAO-Hemmern und tyraminhaltigen Speisen, Vitaminmangel
- Medikamentös/Drogen: Antihypertensiva, Akathisie, Entzugssyndrome (Alkohol, Sedativa), Überdosierung von Anticholinergika oder Digitalispräparaten, Halluzinogene, Amphetamine, Kokain (8), LSD, Marihuana (2)
- Hämatologisch: Anämien
- Immunologisch: SLE (systemischer Lupus erythematoses), Anaphylaxie
- Metabolisch: Cushing-Syndrom (Nebennierenüberfunktion), Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyreotoxikose, Hyperkalziämie, Hypokalziämie, Hyperkalämie, Hyperthermie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Klimakterium, Porphyrien (8), Hyperparathyreodismus (10)
- Neurologisch: Enzephalopathien, Blutungen, Schwindel, Epilepsie, essentieller Tremor, Comotio

- Respiratorisch: Asthma, COPD (chronisch obstruktive Lungenkrankheit), Pneumonie, Pneumothorax, Lungenembolie, Lungenödem
- Endokrine Tumore: Insulinom, Phäochromozytom, Karzinoid (8)

Durch ein EKG und ein Labor mit den Herzenzymwerten kriegt man Aufschluss über einen stattgefundenen Myokardinfarkt. Andere Blutwerte wie Blutzuckermessungen und Schilddrüsenhormone sind ebenfalls wichtig. (8)

PatientInnen mit Panikstörung sind jedoch meist jünger als InfarktpatientInnen und haben eher einen Blutdruckanstieg als -abfall. Die Angst ist meist stärker ausgebildet, jedoch werden die Schmerzen in der linken Brust oder auch im Arm milder beschrieben als bei InfarktpatientInnen. Es muss aber immer eine klinische Untersuchung zum Ausschluss aller organischen Ursachen stattfinden. PatientInnen mit Panikstörung denken auch meist primär an organische Ursachen und verlangen auch alle ärztlichen Untersuchungen. (5)

Bei SuchtpatientInnen ist zu beachten, dass möglicherweise trotz der Sucht zusätzlich eine Panikstörung vorliegen kann. Die Panikstörung ist mit einem höheren Suchtmittelmissbrauch assoziiert, meist als eine Art der Selbstmedikation, weshalb PatientInnen mit Panikstörung befragt werden sollten, ob schon vor dem Suchtverhalten oder während Phasen ohne Konsum Panikattacken aufgetreten sind. Als Hinweis für die alleinige Ursache von Suchtmitteln sind das Alter über 45 oder atypische Symptome während einer Panikattacke wie Schwindel, Harn-, Stuhlinkontinenz, Bewusstseinsverlust, undeutliches Sprechen und Amnesie. (10)

Zu den psychiatrischen Differentialdiagnosen der Panikstörung zählen vor allem die anderen Angststörungen, wie Phobien oder die generalisierte Angststörung, und andere psychiatrische Erkrankungen, wie die Depression. (8)

Eine akute Psychose kann differentialdiagnostisch durch Symptome wie Zittern, Angst und Erregung in Erwägung gezogen werden (5), jedoch sind die Angstsymptome hier eher wahnhaft und die PatientInnen sind nicht nur in Sorge, sondern sind sich bei ihren Vermutungen sicher. (2) Wenn eine Panikattacke durch eine spezielle Situation oder ein bestimmtes Objekt ausgelöst wird, ist dies als Phobie zu bezeichnen. Die Agoraphobie wird laut den ICD-10-Kriterien auch als Hauptdiagnose mit der häufigen möglichen Nebendiagnose Panikstörung geführt. Dies gilt ebenfalls für depressive Störungen, (8) bei denen auch häufig Angstsymptome vorkommen, jedoch ist bei diesen auf den phasenhaften Verlauf

zur Unterscheidung zu achten (2). Funktionelle Herzbeschwerden ohne organische Ursache wie beim Da Costa-Syndrom sollten auch bedacht werden. (5)

Auch bei der posttraumatischen Belastungsstörung spielt Angst eine wesentliche Rolle, aber die ist meist auch auf das traumatisierende Ereignis bezogen. Persönlichkeitsstörungen, besonders die ängstlichen, abhängigen, anankastischen und passiv-aggressiven Persönlichkeitsstörungen, und Zwangserkrankungen können ebenso Differentialdiagnosen sein. (2)

#### **1.2.4.9 Komorbiditäten**

Die Prävalenz der Panikstörung ist erhöht bei anderen Angststörungen, besonders der Agoraphobie, sowie bei Depressionen, bipolaren Störungen, Alkoholmissbrauch (10) und somatoformen Störungen (1). Oft beginnt die Panikstörung schon früher als die Komorbiditäten, jedoch kann sie auch erst nach dem Beginn dieser auftreten und als Marker für den Schweregrad der Komorbidität angesehen werden.

Zwischen 10 und 65% der PatientInnen mit Panikstörung leiden auch an Depressionen. Ein Drittel davon hatte die Depression schon davor, zwei Drittel bekam sie erst nach Beginn der Panikstörung. (10) 71,4% affektive Störungen, 28,6% Medikamentenabusus und 50% Alkoholabusus wurden bei unbehandelten PatientInnen mit Panikstörung nachgewiesen. (1)

#### **1.2.4.10 Beginn und Verlauf**

Das mittlere Alter für das Einsetzen der Panikstörung liegt in den USA zwischen 20 und 24 Jahren. Natürlich gibt es auch Individuen mit Beginn in der Kindheit oder im Erwachsenenalter über 45, aber dies sind Seltenheiten. Auch wenn die Panikstörung meistens erst im frühen Erwachsenenalter beginnt, können retrospektiv häufig erste Anzeichen wie Angstanfälle in der Kindheit beschrieben werden. Klinisch kann im Moment kein Unterschied zwischen Fällen, die in der Kindheit oder im Erwachsenenalter begonnen haben, festgestellt werden. (10)

Bei Männern gibt es neben dem Beginn im frühen Erwachsenenalter noch einen zweiten Häufigkeitsgipfel über dem 40. Lebensjahr. (1)

Normalerweise kann bei der Panikstörung, wenn sie unbehandelt bleibt, von einem chronischen Krankheitsverlauf ausgegangen werden, jedoch mit zu- und abnehmenden Schwankungen der Symptomatik. Manche Betroffene zeigen episodische Ausbrüche mit dazwischenliegenden Jahren in Remission, andere jedoch haben durchgehend symptomatische Erscheinungen. Nur die wenigsten haben innerhalb einiger Jahre eine vollständige Remission ohne Rückfall. Auch die häufige Komorbidität der Patienten und Patientinnen mit Panikstörung mit anderen Angststörungen, affektiven Störungen und Süchten erschwert dies erheblich. (10) Nur 14,3% wiesen in einer deutschen Studie innerhalb von 7 Jahren eine Spontanremission auf. (1)

Bei einem Drittel der PanikpatientInnen kommt es zu psychopathologischen Komplikationen, wie zu zusätzlichen depressiven Episoden oder Missbrauch von Medikamenten oder Alkohol. Dauerhafte soziale Isolation und eine Einschränkung der Arbeitsfähigkeit liegt nur bei etwa 10% der PatientInnen vor, und wenn ist häufig die Depression als Komorbidität vorhanden. (8)

#### **1.2.4.11 Nicht-pharmakologische Therapie**

Primär sollte abgeklärt werden, welche Beschwerden der PatientInnen derzeit im Vordergrund stehen. Je nachdem, ob ihn/sie derzeit die Panikattacken selbst, das agoraphobische Vermeidungsverhalten oder andere Beschwerden am meisten beeinträchtigen, sollte die Therapie ausgelegt werden. Margraf behauptet, dass das kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlungsprogramm besser für PatientInnen mit plötzlichen Panikattacken, bei denen das Vermeidungsverhalten von sekundärer Bedeutung ist, wäre. Hingegen die Konfrontationstherapie eignet sich besser für PatientInnen mit ausgeprägtem agoraphobischen Vermeidungsverhalten, die wahrscheinlich aufgrund dessen schon mit fast keinen Panikattacken zu kämpfen haben. (1)

Grundsätzlich ist es sinnvoll, den PatientInnen den sogenannten „Angstkreis“ zu erklären, um ihm/ihr den Ablauf einer Panikattacke näher zu bringen und um dies für therapeutische Verfahren zu nutzen. Wie im Diagramm 4 ersichtlich, führen unterschiedliche Auslöser wie Gedanken oder körperliche Veränderungen wie der

Anstieg des Pulses durch das Wahrnehmen dieser zu dem Gedanken, dass Gefahr besteht, denn sie werden als gefährlich gewertet. Dies wiederum führt zu Angst, die im Körper Stressreaktionen auslöst, die wiederum als gefährlich angesehen werden und so wird die Situation aufgeschaukelt und zu einem Teufelskreis. (8)

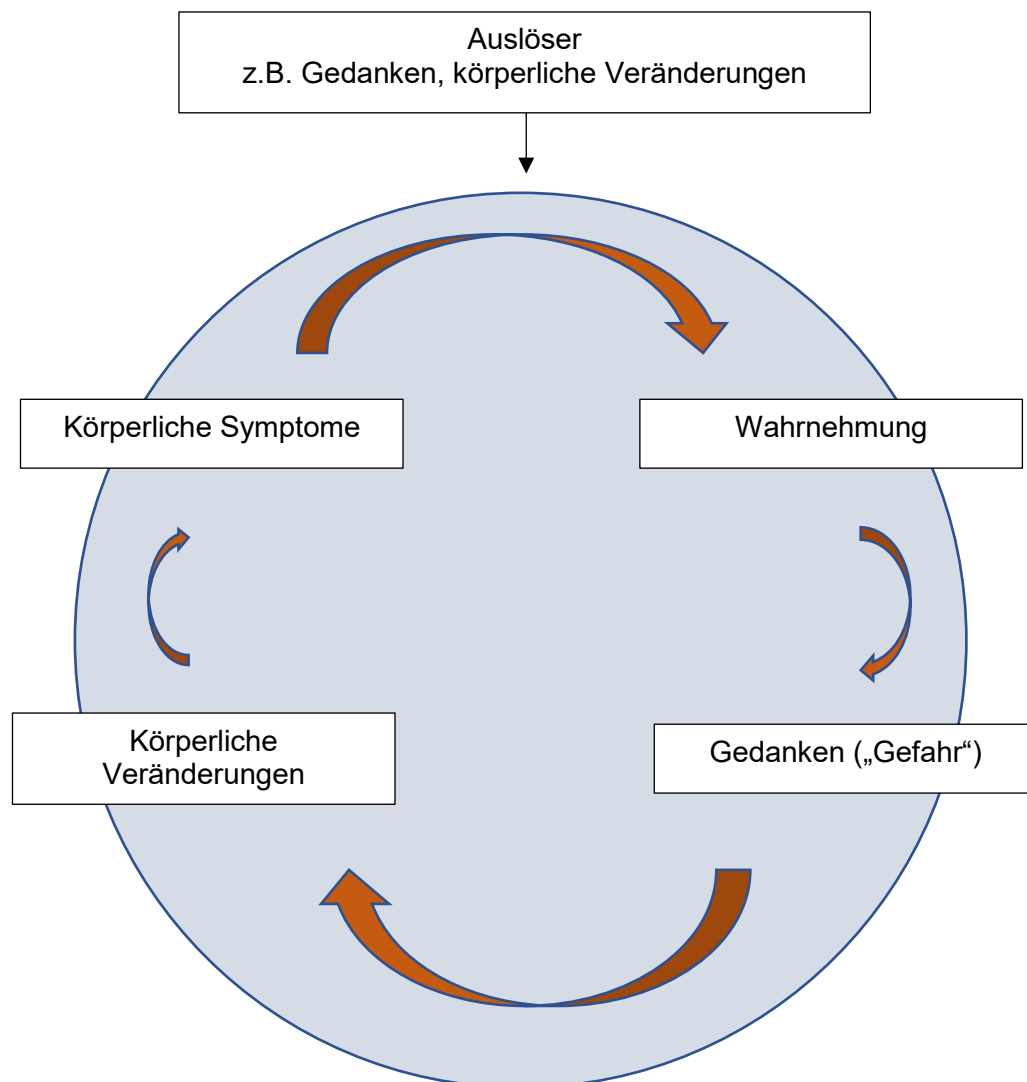


Diagramm 4: Der Angstkreis nach Wittchen et al., 1993 (8), Quelle: Autorin

Auch die Aufklärung über die Erkrankung ist wichtig. Der/die PatientIn sollte erfahren, dass es auch viele andere Menschen mit denselben Symptomen gibt und dass Therapien bereitstehen. (8)

- Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie wurde in den 1950er Jahren von Skinner, Wolpe und Eysenck eingeführt und hat ihren Ursprung in der klassischen Konditionierung, der instrumentellen oder operanten Konditionierung sowie dem Modelllernen. Nach diesen Theorien führen fehlerhafte Konditionierungsprozesse oder Stressverarbeitung zum krankhaften Verhalten, und diese Fehlkonditionierungen sollen umgelernt beziehungsweise neu gelernt werden.

(2)

Die Verhaltenstherapie verspricht sich Erfolg, indem der/die PatientIn die Ursache und Entstehung der Erkrankung versteht und daraufhin Methoden zur Bewältigung der Probleme erlernt werden. (8) Sie ist ziel- und handlungsorientiert und arbeitet mit Mitteln durch „Hilfe zur Selbsthilfe“.

Die Verhaltenstherapie läuft immer nach einem bestimmten strikt geplanten Schema ab. Der/die TherapeutIn nimmt eine lehrende Funktion an und von den PatientInnen wird Mitarbeit verlangt. Zuerst findet immer eine Problemanalyse statt, bei der versucht wird, bestimmte individuelle Abhängigkeiten oder Reizbedingungen des Verhaltens zu erfassen, die dann auch das Kernstück der Behandlung und das Ziel der Änderungen darstellen. Zum Beispiel wird gefragt, unter welchen Umständen Angst auftritt, wie dann reagiert wird und welche Konsequenzen das Vermeidungsverhalten hat. Jedoch sollte zwischen Tatsachen, die nicht geändert werden können, und Problemen, die zu ändern sind, unterschieden werden. Daraufhin werden Behandlungsziele formuliert. Das Therapieziel besteht aus einer Verringerung oder Aufhebung der Differenz zwischen dem Ist-Zustand und dem Soll-Zustand.

(2)

Eine Form der Verhaltenstherapie, nämlich die kognitive Verhaltenstherapie, wird als Goldstandard für die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie angesehen. Die kognitive Verhaltenstherapie umfasst mehrere Interventionstechniken, zu denen Psychoedukation, kognitive Techniken, Expositionsverfahren im Hinblick auf interne und externe Reize sowie das Training von Coping-Skills, wie Entspannungstechniken und Atemtrainings, gehören. (25) Es wird versucht, den pathogenen Denkgewohnheiten der

PatientInnen entgegenzuwirken und durch Neuinterpretationen, die der Realität entsprechen, zu ersetzen.

Die Expositionsverfahren, auch Reizüberflutungstherapien genannt, bedeuten, dass sich die PatientInnen gefürchteten Situationen zunächst in der Vorstellung (in sensu) und daraufhin auch in der Realität (in vivo) zur Behandlung des Vermeidungsverhaltens stellen. So werden mit der Zeit der Angstreiz und die Angstreaktion nicht mehr in Verbindung gebracht. (2)

Bei den kognitiven Verfahren werden sogenannte „dysfunktionale Annahmen“ umstrukturiert. Diese „dysfunktionalen Annahmen“ sind zum Beispiel gelernte, realitätsferne Denkmuster und Bewertungsprozesse, die zu psychischen Störungen führen. Die PatientInnen sollen lernen, zu „entkatastrophisieren“ und ihr „Schwarz-Weiß-Denken“ durchbrechen. Zu den kognitiven Verfahren zählen die rational-emotive Therapie nach Ellis und die kognitive Therapie nach Beck. Zu den Entspannungsverfahren zählen die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, das autogene Training und das Biofeedback. (2)

- Tiefenpsychologische Verfahren

Bei diesen Verfahren wird versucht, den zugrunde liegenden Konflikt, der für die Angstsymptomatik verantwortlich ist, zu bearbeiten. Oft sind es Trennungskonflikte. Diese Verfahren sind meist von langfristiger, mehrerer Jahre langer Dauer. (2) Bei der Panikstörung wird ein unbewusster ambivalenter Trennungskonflikt mit einerseits aggressiven Todeswünschen und andererseits Liebeserwartung angenommen. (8)

- Soziotherapeutische Verfahren

Häufig durch Gruppentherapien soll die soziale Isolierung vermindert werden. (2)

### 1.2.4.12 Pharmakologische Therapie

Im Anschluss werden alle möglichen Arten der Pharmakotherapie der Panikstörung beschrieben. Als „first line“-Therapie sind jedoch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, auf Englisch „selective serotonin reuptake inhibitors, kurz SSRI's, zu empfehlen (26) und bei einer akuten Panikattacke Benzodiazepine (27).

<i>Therapie</i>	<i>Beispiele</i>	<i>Empfohlene Dosierung für Erwachsene in mg</i>
<u>Therapie der akuten Panikattacke</u>		
<i>Benzodiazepine</i>	Alprazolam	0.5-2
	Lorazepam	1-2.5
<u>Standard Therapie</u>		
<i>SSRI</i>	Citalopram	20-40
	Escitalopram	10-20
	Fluoxetin	20-40
	Fluvoxamin	100-300
	Paroxetin	20-60
	Sertralin	50-200
<i>SNRI</i>	Venlafaxin	75-225
<i>TZA</i>	Clomipramin	75-250
	Imipramin	75-250
<u>wenn andere Therapien nicht effektiv oder nicht toleriert</u>		
<i>Benzodiazepine</i>	Alprazolam	1.5-8
	Clonazepam	1-4

<i>MAO-Hemmer</i>	Phenelzine	45-90
<i>NASSA</i>	Mirtazepin	45
<i>RIMA</i>	Moclobemid	300-600

Tabelle 2: Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung der Panikstörung (27), Quelle: Autorin

- Benzodiazepine

Die Benzodiazepine gehören zur Medikamentengruppe der Tranquilizer, auch Anxiolytika genannt. Sie wirken, je nach Wirkstoff stärker oder schwächer ausgeprägt, sedierend, muskelrelaxierend, antiepileptisch und angstlösend. (2)

Zu den Benzodiazepinen zählen:

- Alprazolam
- Bromazepam
- Chlordiazepoxid
- Clobazam
- Diazepam
- Dikaliumclorazepat
- Lorazepam
- Medazepam
- Oxazepam
- Prazepam (2)

Grundsätzlich sind Benzodiazepine für die Therapie einer akuten Panikattacke da. Hier empfehlen sich besonders Alprazolam in einer Dosis von 0,5 bis 2mg oder Lorazepam in einer Dosis von 1 bis 2,5mg. (27)

Es wurden auch Langzeittherapiestudien über 4 bis 8 Monate durchgeführt, bei denen die Benzodiazepine sehr gut abschnitten, jedoch ist hier auf eine Suchtentwicklung zu achten. (27) Die Vorteile sind auf jeden Fall der schnelle Wirkungseintritt und die Reduktion der Symptome bei der Panikstörung. Die Nachteile sind das Risiko der Suchtgefahr,

Entzugserscheinungen nach dem Absetzen und sie wirken auch nicht bei depressiven Symptomen. (26)

- Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer, auf Englisch selective serotonin reuptake inhibitors oder kurz SSRI's, gehören zur Gruppe der Antidepressiva (2) und sind Mittel der Wahl der Langzeittherapie von Panikstörungen.

Zu den SSRI's gehören folgende Wirkstoffe mit den dazugehörigen täglichen Standarddosierungen:

- Citalopram (20-40mg)
- Escitalopram (10-20mg)
- Fluoxetin (20-40mg)
- Fluvoxamin (100-300mg)
- Paroxetin (20-60mg)
- Sertralin (50-200mg) (27)

Sie haben ein geringes Missbrauchspotenzial und den Vorteil, dass sie Komorbiditäten wie andere Angststörungen oder depressive Störungen auch verbessern. (26) Bis zum angstlösenden Wirkungseintritt dauert es im Schnitt jedoch zwei bis vier Wochen, bei manchen PatientInnen sogar sechs bis acht Wochen. In dieser Zeit sind sogar gesteigerte Angstsymptomatik, Nervosität und Restlosigkeit typisch (27), dem man durch eine initial niedrige Dosis von 2,5mg pro Tag entgegenwirken will. Diese anfangs auftretenden Symptome können für viele PatientInnen auch Grund für einen Abbruch der Therapie sein. (26) Bei einer Langzeittherapie sind Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder auch Gewichtszunahme typisch. Auch sexuelle Dysfunktionen wie Libidoreduktion, erektile oder ejakulatorische Dysfunktionen oder Anorgasmie sind häufig. (27)

- Selektive Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Ebenfalls zur Gruppe der Antidepressiva gehörend zählen zu den Selektiven Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmern folgende Wirkstoffe:

- Duloxetin
- Venlafaxin (2)

Venlafaxin zeigte eine Besserung der Symptome der Panikstörung. (27)

- Trizyklische Antidepressiva

Zu den trizyklischen Antidepressiva mit den täglichen Standarddosierungen zählen:

- Clomipramin (75-250mg)
- Imipramin (75-250mg) (27)

Zwar verbessern sie die Angstsymptomatik und haben ein geringes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial, jedoch haben die TZA ein weites Nebenwirkungsspektrum, das wenig toleriert wird, sind bei einer Überdosis tödlich und haben einen langsamen Wirkungseintritt. (26) Zu den typischen Nebenwirkungen zählen die initiale Nervosität, Mundtrockenheit, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Sedierung, sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme. (27)

- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

Aus der Gruppe der Monoaminoxidasehemmer, die zu den Antidepressiva gehören, wird Phenzelzin zur Therapie von der Panikstörung verwendet, obwohl lediglich eine Studie mit dem Beleg zur Effizienz existiert und ein großes Nebenwirkungsspektrum und Wechselwirkungsspektrum besteht. Somit sollte dies nur als Reservemedikament, und nicht als „first-line“ Therapie verwendet werden. (27)

- Andere pharmakologische Therapien

Weiters können noch atypische Antidepressiva und einige Antikonvulsiva für die pharmakologische Therapie der Panikstörung verwendet werden. (27)

## **1.2.5 Andere Angststörungen**

### **1.2.5.1 Phobien – Agoraphobie, soziale Phobie und spezifische Phobie**

Unter der Agoraphobie, auch Platzangst oder Klaustrophobie genannt, versteht man die Angst, sich an Orten oder in Situationen zu befinden, wobei man, falls peinliche oder hilflos machende Symptome auftreten, nicht oder nur schwer flüchten kann beziehungsweise keine Hilfe verfügbar wäre.

Die soziale Phobie, auch Anthropophobie genannt, ist eine anhaltende übertriebene oder unvernünftige Angst vor Situationen, in denen man im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit anderer Menschen steht. Dies führt meist zu einem starken Vermeidungsverhalten.

Die spezifische Phobie ist die anhaltende Angst vor einem bestimmten Objekt oder einer Situation, die erhebliches Leiden verursacht. (2)

### **1.2.5.2 Generalisierte Angststörung**

Die generalisierte Angststörung ist definiert durch lang anhaltende Angst, die im Gegensatz zur Phobie nicht nur auf bestimmte Objekte begrenzt ist, was bedeutet, sie ist frei flottierend. Unrealistische Befürchtungen, motorische Spannung und vegetative Übererregbarkeit sind typisch. (2)

## 2 Methoden

Der folgende systematische Überblick orientiert sich an den im Jahre 2009 veröffentlichten PRISMA – Leitlinien. PRISMA steht für *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, stellt eine Revision des 1996 entwickelten QUOROM Statements (*QUality Of Reporting Of Meta-analyses*) dar und bietet ein Konzept zur Verfassung systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Das PRISMA Statement besteht einerseits aus einer 27-teiligen Checkliste und andererseits aus dem 4-phasigem Flow Diagramm. (28)

### 2.1 Auswahlkriterien

Die Auswahl der für diese systematische Übersichtsarbeit verwendeten Studien erfolgte nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Als Einschlusskriterium galt die Verfassung der Studien in den Sprachen Englisch und Deutsch. Das PatientInnenkollektiv musste die Panikstörung als Hauptdiagnose aufweisen, jedoch waren mögliche vorhandene Komorbiditäten erlaubt. Das Alter der StudienteilnehmerInnen sollte mindestens 18 betragen. Es wurden nur klinisch kontrollierte Studien mit oder ohne Randomisierung als Studiendesign für diese Übersichtsarbeit verwendet, die einen Vergleich der Pharmakotherapie durch SSRI (selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer), SNRI (selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer), MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer) und/oder TZA (trizyklische Antidepressiva) mit der Psychotherapie durch CBT (kognitive Verhaltenstherapie) und deren Kombination beinhalten. Die Ergebnisse der Studien sollten sich auf den Vergleich der Effizienz der verschiedenen Therapien im Sinne einer Besserung der Symptomatik beziehungsweise bestenfalls einer Remission der Panikstörung, gemessen anhand unterschiedlicher Bewertungsskalen oder der Anzahl der Panikattacken, beziehen.

Jene Studien, die PatientInnen mit anderen Hauptdiagnosen als Panikstörung, wie zum Beispiel der generalisierten Angststörung, der sozialen Phobie, Persönlichkeitsstörungen, Depression, posttraumatischen Belastungsstörung, Demenz oder Hypochondriasis, miteinbezogen, wurden aus der systematischen Suche ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Studien, die das Hauptaugenmerk nicht

auf den Vergleich der Pharmakotherapie und der kognitiven Verhaltenstherapie im Hinblick auf die Panikstörung legten, ausgeschlossen. Als Ausschlusskriterium galt auch das Publikationsdatum vor dem Jahre 1996. Zwar sollte das Alter der StudienteilnehmInnen über 18 Jahre liegen, aber Studien, die sich nur auf die Altersgruppe über 60 Jahre konzentrierten, wurden ebenso ausgeschlossen, sowie Studien, die sich hauptsächlich mit der Kosteneffizienz beschäftigten. Reviews und Metaanalysen wurden auch nicht miteinbezogen. Ebenfalls wurden Studien, die einen reinen Vergleich der Pharmakotherapie und der kognitiven Verhaltenstherapie allein, ohne zusätzliche Interventionsgruppe, die die Kombination dieser beiden enthielt, durchführten, ausgeschlossen.

## **2.2 Informationsquellen**

Als Informationsquellen wurden die Datenbanken *Pubmed* und *Web of Science* genutzt. Der Zugriff auf jene war über die Lizenz der Medizinischen Universität Graz möglich. Auch die Referenzlisten bereits publizierter Reviews oder Metaanalysen wurden durchsucht.

Der Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten systematischen Suche war der 11.09.2017.

## **2.3 Suche**

Um die Studienauswahl nachvollziehen und replizieren zu können, folgt hier nun die Beschreibung der verwendeten Suchstrategie.

Sowohl in der Datenbank *Pubmed*, als auch in der Datenbank *Web of Science* wurde nach den Begriffen „panic disorder“ AND „cbt OR cognitive behavioral therapy“ AND „ssri OR selective serotonin reuptake inhibitors OR sertraline OR citalopram OR escitalopram OR paroxetine OR fluoxetine OR fluvoxamine OR ssri OR selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors OR venlafaxine OR duloxetine OR tca OR clomipramine OR imipramine OR mao OR moclobemide“ gesucht.

Um die Suche zu verfeinern, wurden in beiden Datenbanken bestimmte Filter ausgewählt. Als Dokumentart wurde „clinical trial“ ausgewählt, um nur

evidenzbasierte Studien miteinzubeziehen. Als Sprache wurde in der Datenbank Pubmed „English“ und „German“ ausgewählt, in der Datenbank Web of Science hingegen konnte nur „English“ ausgewählt werden. Es wurden keine Filter bezüglich des Publikationsdatums oder der Verfügbarkeit des gesamten Artikels ausgewählt.

## **2.4 Auswahl der Studien**

Primär wurden nach Eingabe der Suchstrategie und der genannten Filter die Titel der nun erschienenen Studien auf Kompatibilität mit den oben genannten vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Sofern ein Titel zum festgelegten Konzept passte, wurde die Zusammenfassung durchgelesen.

Ebenso wurde eine Duplikationsprüfung zwischen den Ergebnissen von *Pubmed* und jenen von *Web of Science* durchgeführt, und Überschneidungen wurden aussortiert.

Nach den Vollversionen jener Studien, die nach Überprüfung des Titels und der Zusammenfassung für die systematische Übersichtsarbeit in Erwägung gezogen wurden, wurde entweder direkt über die Datenbank, oder, sofern sie hier nicht zur Verfügung standen, durch eine Internetrecherche gesucht. Besonders hilfreich waren hier auch die Webseiten *researchgate*, bei der man auch die AutorInnen um die Vollversion bitten kann, und *google scholar*. So konnten fast alle Publikationen ausfindig gemacht werden. (29) (30) Die Vollversionen der restlichen Studien konnten durch die direkte Kontaktierung der AutorInnen ausfindig gemacht werden. So war es möglich, den Volltext auf Kompatibilität zu prüfen und hier wurde wieder auf oben genannte Ein- und Ausschlusskriterien geachtet.

## **2.5 Prozess der Datengewinnung und Datendetails**

Folgende Punkte wurden aus den in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien bearbeitet:

- Autor der Studie
- Jahr der Publikation
- Studiendesign
- Austragungsort der Studie
- Anzahl, Diagnose, Methode der Diagnosestellung, Geschlecht und Alter, Komorbiditäten der PatientInnen
- mögliche zusätzlich erlaubte medikamentöse Therapie
- Therapiedauer
- Anzahl der abgeschlossenen StudienteilnehmerInnen
- durchgeführte Interventionen mit Anzahl der jeweiligen Interventionspopulation und der Art der Therapie
- Bewertungsskalen
- Ergebnisse im Vergleich

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Auswahl der Studien

Nach Eingabe der oben genannten Suchbegriffe wurden auf *Pubmed* 64 Treffer und auf *Web of Science* 108 Treffer gefunden. Von den 108 gefundenen Treffern auf *Web of Science* stellten sich 54 Treffer als Überschneidungen mit jenen von zuerst genannter Datenbank heraus, jene wurden aussortiert. Die restlichen Studien, also 64 der Datenbank *Pubmed* und 54 der Datenbank *Web of Science*, wurden durch das Lesen von Titel und Zusammenfassung auf die oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Somit konnten wiederum 46 Studien auf *Pubmed* und 52 Studien auf *Web of Science* ausgeschlossen werden, was bedeute, dass insgesamt 20 Studien in die nähere Auswahl für diese systematische Übersichtsarbeit kamen.

Nach Überprüfung des Volltextes wurden 4 Studien von *Pubmed* und 2 von *Web of Science* ausgeschlossen, da sie keinen direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die die Kombination von Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie erhielten, durchführten. 2 Studien wurden ebenfalls ausgeschlossen, da sie keinen gleichzeitigen Beginn der Therapien durchführten und das Hauptaugenmerk auf Therapien mit Psychotherapie nach missglückter Pharmakotherapie oder umgekehrt legten. Ein ähnliches Problem war bei einer anderen Studie festzustellen, die das Hauptaugenmerk auf die zusätzliche Gabe eines Medikamentes zur schon vorhandenen Verhaltenstherapie untersuchte und eine Studie wurde wiederum als Duplikat identifiziert.

Schlussendlich blieben somit 10 Studien übrig, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden.

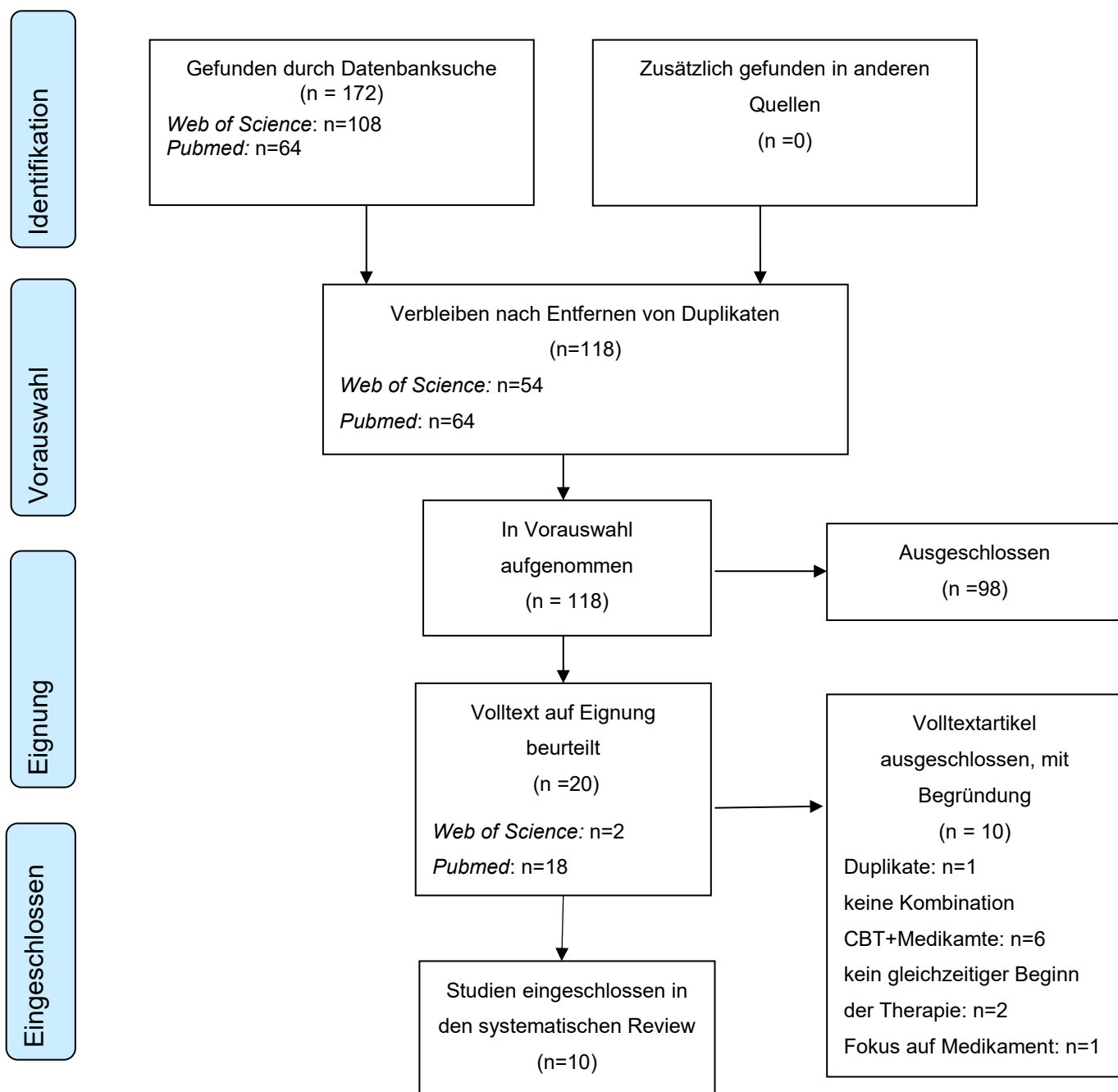


Diagramm 5: Flussdiagramm zur Auswahl der Studien, Quelle: Autorin, nach den PRISMA-Leitlinien

### **3.2 Studienmerkmale**

Die in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien sind in den Tabellen Tabelle 3 bis Tabelle 12 aufgelistet. In den Tabellen werden AutorIn und Erscheinungsjahr der Publikation, das in den Arbeiten verwendete Studiendesign, die Studienpopulation inklusive der Charakteristika der StudienteilnehmerInnen hinsichtlich Diagnose, Geschlecht, Alter und Agoraphobiestatus, die Therapiedauer, die Anzahl der abgeschlossenen TeilnehmerInnen, die verschiedenen Interventionsgruppen inklusive der jeweiligen ProbandInnenzahl, die verschiedenen Skalen zur Bewertung des Therapieerfolges und die Ergebnisse der verschiedenen Interventionen zusammengefasst.

Insgesamt wurden 10 Artikel in die Übersichtsarbeit einbezogen. Diese sind ausschließlich in englischer Sprache verfasst und wurden zwischen 1997 und 2013 publiziert. Den Einschlusskriterien entsprechend, erfüllen alle Arbeiten die Vorgabe eines randomisierten, kontrollierten Studiendesigns. Die StudienteilnehmerInnen aller Arbeiten wiesen die Panikstörung als Hauptdiagnose auf. In 9 von 10 Studien wurde eine Form der Pharmakotherapie, entweder mit SSRI, MAO-Hemmern (Moclobemid) oder TZA (Imipramin), sowohl mit der kognitiven Verhaltenstherapie, als auch der Kombination der beiden verglichen. In einer der Studien wurde lediglich die Kombination der Pharmakotherapie und der kognitiven Verhaltenstherapie mit der alleinigen medikamentösen Therapie verglichen, ohne Gruppe mit alleiniger psychotherapeutischen Behandlung. In 7 von 10 Studien fand ein Vergleich von SSRI mit kognitiver Verhaltenstherapie statt, wobei bei einer von diesen auch zusätzlich TZA verwendet wurden und in einer anderen Studie selbstkontrollierte kognitive Verhaltenstherapie Anwendung fand. In 3 Studien wurden TZA mit der kognitiven Verhaltenstherapie verglichen, wobei eine dieser 3 Studien zusätzlich SSRI erlaubte. In einer Studie wurden MAO-Hemmer mit der kognitiven Verhaltenstherapie verglichen.

Die Skalen zur Messung und Beurteilung der verschiedenen Parameter hinsichtlich der Symptomatik der Panikstörung waren sehr unterschiedlich. Häufig kamen der Agoraphobia Cognitions Questionnaire (ACQ), Mobility Inventory (MI), Clinical Global Impression Scale (CGI), Sheehan Disability Scale (SD) und der Body Sensations Questionnaire (BSQ) vor.

### 3.3 Ergebnisse der einzelnen Studien

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Van Apeldoorn (2013)	<p><u>Studienesign:</u> randomisierte, kontrollierte Studie; prospektiv</p>	<p><u>Anzahl:</u> 150 PatientInnen</p> <p><u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie nach den DSM IV – Kriterien</p> <p><u>Geschlecht:</u></p> <p><u>Alter:</u> 18 – 65 Jahre</p> <p><u>Ort:</u> Niederlande</p> <p><u>Komorbiditäten:</u> ausgeschlossen wurden psychotische oder schwer depressive PatientInnen</p> <p><u>zusätzliche Therapie:</u> max. 20mg Oxazepam/Tag erlaubt</p>	<p><u>Therapiedauer:</u> 1 Jahr (inkl. 3-monatiges Ausschleichen der SSRI)</p> <p>abgeschlossene StudienteilnehmerInnen: 55,3% (n=83)</p> <p><u>Charakteristika:</u> <u>Geschlecht:</u> weiblich 56,6% (n=47) <u>Alter:</u> ~36,6 J.</p> <p><u>Agoraphobie:</u> n/n: 48,2% (keine n=7, mild n=33) m/s: 51,8% (moderat n=32 schwer n=11)</p>	<p><u>1. CBT</u> n=32 max. 21 x 50min</p> <p><u>2. SSRI</u> n=24 wählbar zwischen Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram</p> <p><u>3. CBT+SSRI</u> n=27</p>	<p><u>Bewertung durch:</u> Häufigkeit der Panikattacken anhand eines Panik-Tagebuches in allen 3 Gruppen sign. Verbesserung</p> <p>SSRI, SSRI+CBT sign. schnellere Wirkung als CBT</p> <p>kein sign. Unterschied zwischen Wirkung von SSRI und CBT+SSRI</p> <p>SSRI, CBT+SSRI– Ausschleichen der SSRI ab Woche 40: keine sign. Veränderung zwischen Woche 40 und 52 in beiden Gruppen</p>

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n/n: keine/mild; m/s: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung; Statistisches Signifikanzniveau: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabelle 3: Tabelle 3: Van Apeldoorn, Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. (2013) (32), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Van Apeldoorn (2008)	<u>Studiendesign:</u> randomisierte, kontrollierte Studie; prospektiv	<u>Anzahl:</u> 150 PatientInnen  <u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie nach den DSM-IV – Kriterien  <u>Diagnosestellung durch:</u> MINI strukturiertes Interview  <u>Geschlecht:</u> weiblich: 54,7%  <u>Alter:</u> ~37,5 Jahre (18-61 J.)  <u>Ort:</u> Niederlande  <u>Komorbiditäten:</u> ausgeschlossen wurden psychotische oder schwer depressive PatientInnen  <u>zusätzliche Therapie:</u> max. 20mg Oxazepam/Tag erlaubt	<u>Therapiedauer:</u> 9 Monate (exkl. Ausschlüssen der SSRI)  <u>abgeschlossene StudienteilnehmerInnen</u> 70 % (n=100)	<u>1. CBT</u> n=27 max. 18 x 50min  <u>2. SSRI</u> n=37 wählbar zwischen Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram  <u>3. CBT+SSRI</u> n=36	<u>Bewertung durch:</u> 1. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) 2. Patient Global Evaluation (PGE) 3. Clinical Global Improvement Scale (CGI) 4. Fear Questionnaire (FQ-AG) 5. Symptome-Checklist (SCL) 6. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)  Alle Interventionen signif. Verbesserungen in allen Messungen **  CBT+SSRI vs. CBT: CBT+SSRI signif. Besser als CBT in FQ-AG ***, HAM-A **, SCL90***, HAM-D ***, panikfreier Status  CBT+SSRI vs. SSRI: CBT+SSRI signif. Besser in HAM-D**, SCL90*, panikfreier Status  CBT vs. SSRI: Keine signif. Unterschiede in allen Messungen bei den abschließenden TeilnehmerInnen; bei Zwischenmessungen SSRI besser

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n/nf: keine/mild; m/s: moderat/schwer; durchschnittlich; SD: Standardabweichung; Statistisches Signifikanzniveau: \*p≤0,05; \*\*p≤0,01; \*\*\*p≤0,001

Tabelle 4: Van Apeldoorn, Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. (2008) (34), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Van Apeldoorn (2010)	<p><u>Studiendesign:</u> randomisierte, kontrollierte Studie; prospektiv</p>	<p><u>Anzahl:</u> 150 PatientInnen</p> <p><u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung nach DSM-IV – Kriterien mit oder ohne Agoraphobie nach DSM-III-R - Kriterien</p> <p><u>Diagnosestellung durch:</u> MINI strukturiertes Interview</p> <p><u>Ort:</u> Niederlande</p> <p><u>Komorbiditäten:</u> ausgeschlossen wurden psychotische oder schwer depressive PatientInnen</p> <p><u>zusätzliche Therapie:</u> max. 20mg Oxazepam/Tag erlaubt</p>	<p><u>Therapiedauer:</u> 1 Jahr (inkl. 3-monatiges Ausschleichen der SSRI)</p> <p><u>Posttest 1:</u> 9 Monate nach Therapiebeginn</p> <p><u>Posttest 2:</u> Nach Abschluss der Therapie</p> <p><u>Follow-up 1:</u> 6 Monate nach Therapieabschluss</p> <p><u>Follow-up 2:</u> 12 Monate nach Therapieabschluss</p> <p><u>abgeschlossene StudienteilnehmerInnen</u> 55,3% (n=83)</p>	<p><u>1. CBT</u> n=32 max. 25 x 50min</p> <p><u>2. SSRI</u> n=23 wählbar zwischen Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram</p> <p><u>3. CBT+SSRI</u> n=28</p>	<p><u>Bewertung durch:</u> 1. Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) 2. Panic Appraisal Inventory (PAI) 3. Physical Health Status Inventory (RAND-P) 4. Mental Health Status Inventory (RAND-M) 5. Fear Questionnaire (FQ) 6. Client Satisfaction Questionnaire (CSQ) 7. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</p> <p>Alle Interventionen signif. Verbesserungen zw. Pretest und posttest in allen Messungen im -Angstlevel*** -Bewältigungsgrad *** -Remissionsstatus *** -depressive Symptomatik *** Und zw. Pretest und Posttest 2 in der Lebensqualität ***</p> <p>CBT+SSRI vs. CBT: etwas besser im Posttest 1</p> <p>CBT: Verbesserungen langsamer als bei CBT+SSRI, SSRI</p> <p>Follow up 1 + 2: Verbesserungen konnten erhalten bleiben keine signif. Unterschiede zw. den 3 Gruppen</p>

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n/n: keine/mild; m/s: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung. Statistisches Signifikanzniveau: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabelle 5: Van Apeldoorn, A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. (2010) (33), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Koszycki (2011)	<p>Studiendesign: randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie; prospektiv</p>	<p>Anzahl: 251 PatientInnen</p> <p>Diagnose: Hauptdiagnose Panikstörung mit moderater und schwerer Agoraphobie nach DSM-IV - Kriterien</p> <p>Diagnosestellung durch: strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV - Kriterien</p> <p>Geschlecht: 64,14% weiblich (n=161)</p> <p>Alter: ~36,17 J.</p> <p>Ort: Kanada</p> <p>Komorbiditäten: PatientInnen mit Depression, generalisierter Angststörung, Phobien, Somatisierungsstörungen als Komorbiditäten eingeschlossen; PatientInnen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und schwerer Depression ausgeschlossen</p> <p>zusätzliche Therapie: max. 15mg Oxazepam/d</p>	<p>Therapiedauer: 24 Wochen</p> <p>abgeschlossene StudienteilnehmerInnen 47,41% (n=119)</p>	<p>1. Placebo n=62</p> <p>2. Placebo + SCBT n=65</p> <p>3. Sertraline n=63 ~126,9 mg/d (SD 62,1mg) max. 200mg/d</p> <p>4. Sertraline + SCBT n=61 ~95,8mg/d (SD 57,6mg)</p>	<p>Bewertung durch: 1. Paniktagebuch 2. Mobility Inventory (MI) 3. Body Sensations Questionnaire (BSQ) 4. Agoraphobia Cognitions Questionnaire (ACQ) 5. Sheehan Disability Scale (SDS) 6. Clinical Global Impression (CGI-S, CGI-I)</p> <p>BSQ: sign. Unterschied zw. Sertraline+SCBT und Placebo***, Placebo+SCBT***, Sertraline***</p> <p>ACQ, CGI-S und CGI-I, SDS Arbeit und SDS soziales Leben: sign. Unterschied zw. Sertraline+SCBT und Placebo **/***</p> <p>Sertraline + SCBT primär größte Verbesserung im BSQ mit Zeit sekundär besser als Placebo in MI, BSQ, ACQ, CGI-S, CGI-I, SDS besser als Sertraline in BSQ und SDS-Arbeit nach 12 Wochen besser als Placebo+SCBT in MI und SDS-Familie nach 24 Wochen</p> <p>Sertraline: nicht besser als Placebo bei Symptomverbesserung</p>

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; SCBT: selbstregistrierte sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n/n: keine/mild; m/s: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung; Statistisches Signifikanzniveau: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabelle 6: Koszycki, A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. (2011) (37), Quelle: Autorin

Studie	Methode	Studienteilnehmer:Innen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
King (2011)	<p><u>Studiendesign:</u> randomisierte, kontrollierte Studie; prospektiv</p> <p><u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung mit Agoraphobie nach DSM - Kriterien</p> <p><u>Diagnosestellung durch:</u> strukturiertes klinisches Interview nach DSM</p> <p><u>Geschlecht:</u> 78% weiblich (n=39)</p> <p><u>Alter:</u> ~39,1 J. (22 - &gt;55 J.)</p> <p><u>Ort:</u> Brasilien</p> <p><u>Komorbiditäten:</u> ausgeschlossen wurden PatientInnen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen; depressive PatientInnen wurden mit eingeschlossen</p>	<p><u>Therapiedauer:</u> - Wochen (nicht angegeben)</p> <p><u>abgeschlossene StudienteilnehmerInnen</u> 100 % (n=50)</p>	<p>1. CBT + TZA/SSRI n=25 16xCBT</p> <p>2. TZA/SSRI n=25</p>	<p><u>Bewertung durch:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beck Anxiety Inventory (BAI)</li> <li>2. State-trait Anxiety Inventory (STAI)</li> <li>3. Sheehan Disability Scale</li> <li>4. Psychosocial and Environmental Problems (PEP) Scale (Axis IV)</li> <li>5. Overall Functioning Assessment Scale (Axis V)</li> <li>6. Fear and Phobia Questionnaire (FPQ)</li> <li>7. Agoraphobia Cognitions Questionnaire (ACQ)</li> <li>8. Panic and Agoraphobia Scale (PAS)</li> <li>9. Mobility Inventory</li> </ol> <p>1. Gruppe: CBT + TZA/SSRI in 67% (6 von 9 Tests) positive Ergebnisse in 51% (17 von 33 Subgruppentests) sign. Unterschiede PAS, General Wellbeing Scle, BAI, Sheehan Disability Scale, ACQ, Body Sensation Questionnaire, PEP, Overall Functioning Assessment Scale</p> <p>2. Gruppe: nur TZA/SSRI keine sign. Unterschiede</p> <p>1. Gruppe vs. 2. Gruppe: sign. Unterschiede in 22% (2 von 9) Tests bzw. 15% (5 von 33) Subgruppen Sheehan Disability Scale, PEP</p>	

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/ vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n/m: keine/mild; m/s: moderat/schwer, durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung, Statistisches Signifikanzniveau: \*p≤0,05; \*\*p≤0,01; \*\*\*p≤0,001

Tabelle 7: King, Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. (2011) (31), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Azhar (2000)	Studiendesign: randomisierte, kontrollierte Studie; prospektiv	Anzahl: 66 PatientInnen  Diagnose: Hauptdiagnose Panikstörung nach DSM-IV - Kriterien  Geschlecht: weiblich %  Alter: ~ 31 J.  Ort: Malaysien  Komorbiditäten: ausgeschlossen wurden PatientInnen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen	Therapiedauer: 9 Wochen  abgeschlossene StudienteilnehmerInnen 77,27% (n=51)	1. Fluvoxamin n=17 max. 200mg/d  2. CBT n=17 1x/Woche  3. Fluvoxamin + CBT n=17	Bewertung durch: 1. Hamilton Anxiety Scale (HAS) 2. Hamilton Depression Scale (HDS) 3. Beck Anxiety Inventory (BAI) 4. Beck Depression Inventory (BDI) 5. körperliche Untersuchungen (RR, HF) 6. Panikattacken/Woche 7. Catastrophic belief score  Panikattacken: Alle Gruppen sign. Verbesserung *** CBT+Fluvoxamin und CBT noch besser als Fluvoxamin  Catastrophic Belief Score: Verbesserung in allen Gruppen CBT+Fluvoxamin und CBT noch besser als Fluvoxamin  HAS: Alle Gruppen sign. Verbesserung *** CBT+Fluvoxamin und CBT besser als Fluvoxamin

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmemermer, CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n.m.: keine/mild; m.s.: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung; RR=Blutdruck; HF=Herzfrequenz; Statistisches Signifikanzniveau: \*p≤0,05; \*\*p≤0,01; \*\*\*p≤0,001

Tabelle 8: Azhar, Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan--implications for management by family doctors. (2000) (35), Quelle: Autorin

Studie	Methode	Studienteilnehmer:Innen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Sharp (1997)	Studiendesign: randomisierte, doppelblinde, placebokontro- llierte Studie; prospektiv	Anzahl: 193 PatientInnen  Diagnose: Hauptdiagnose Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie nach DSM III-R - Kriterien  Geschlecht: weiblich 77,18%  Alter: ~37,64 J. (18-70)  Ort: Schottland  Komorbiditäten: ausgeschlossen wurden psychotische, manische oder substanzabhängige PatientInnen, PatientInnen mit Zwangsstörungen oder schweren somatischen Störungen  zusätzliche Therapie: keine erlaubt	Therapiedauer: 12 Wochen (exkl. Ausschleichen)  abgeschlossene StudienteilnehmerInnen 77,2% (149)	1. Fluvoxamin n=29 150mg/d  2. Placebo n=28  3. Fluvoxamin + CBT n=29  4. Placebo + CBT n=33  5. CBT n=30  9x30-50min Therapie für alle Gruppen	Bewertung durch: 1. Clinical Global Improvement Scale 2. Clinical Global Impression Scale 3. General Health Questionnaire (GHQ) 4. Sheehan Disability Scale (SD)  Clinical Global Impression Scale: alle 5 Gruppen sign. Verbesserung ** sign. mehr Verbesserung in Gruppen mit CBT als ohne CBT *** Fluvoxamin sign. besser als Placebo *** (sowohl mit/ohne CBT)  Clinical Global Improvement Scale: Gruppen mit CBT sign. besser als Fluvoxamin, Placebo *** Fluvoxamin besser als Placebo *** (jeweils mit/ohne CBT)  GHQ: allen Gruppen sign. Verbesserung außer Placebo Gruppen mit CBT sign. besser als Fluvoxamin *** Fluvoxamin besser als Placebo ** (mit/ohne CBT)  SD: alle Gruppen außer Placebo sign. Reduktion Arbeit ***, soziales Leben*** alle Gruppen inkl. Placebo sign. Reduktion Zuhause/Familie** CBT besser als Fluvoxamin in Arbeit **, soziales Leben***, Familie*** Fluvoxamin besser als Placebo in Arbeit**, soziales Leben**, Familie**

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, CBT: kognitive Verhaltenstherapie, sign.: signifikant, vs.: versus/vergleiche, bzw.: beziehungsweise, J.: Jahre, n/m: keine/mild; m/s: moderat/schwer, durchschn.: durchschnittlich, SD: Standardabweichung, Statistisches Signifikanzniveau: \*p≤0,05; \*\*p≤0,01; \*\*\*p≤0,001

Tabelle 9: Sharp, Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. (1997) (38), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Barlow (2000)	<u>Studiendesign:</u> randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie; prospektiv	<u>Anzahl:</u> 312 PatientInnen  <u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung mit milder oder ohne Agoraphobie nach DSM III-R - Kriterien  <u>Diagnosestellung durch:</u> Anxiety Disorders Interview Schedule – Revised (ADIS-R)  <u>Geschlecht:</u> weiblich 62,5%  <u>Alter:</u> ~36,1 (SD10.7)  <u>Ort:</u> USA  <u>Komorbiditäten:</u> ausgeschlossen wurden psychotische, bipolare, schwer substanzabhängige oder suizidale PatientInnen; unipolare Depression nicht ausgeschlossen  <u>zusätzliche Therapie:</u> max. 20 Dosen Benzodiazepine während akuter Therapie erlaubt	<u>Therapiedauer:</u> 9 Monate  <u>akute Therapie:</u> 3 Monate 11 Sitzungen (CBT 50min/andere 30min)  <u>Erhaltungstherapie:</u> 6 Monate ähnlich wie akute Therapie  <u>Follow up:</u> nach 6 Monaten	<u>1. Imipramin</u> n=83 max. 300mg/d  <u>2. CBT</u> n=77  <u>3. Placebo</u> n=24  <u>4. CBT + Imipramin</u> n=65  <u>5. CBT + Placebo</u> n=63	<u>Bewertung durch:</u> 1. Panic Disorder Severity Scale (PDSS) 2. Clinical Global Impression Scale (CGI)  Akute Phase: Imipramin, CBT und Imipramin+CBT sign. besser als Placebo in PDSS **, nicht sign. Besser in CGI  6 Monate: Imipramin und CGI sign. besser als Placebo in PDSS & CGI* Imipramin+CBT sign. besser als CBT * und Imipramin * in PDSS und als Imipramin * in CGI, aber nicht sign. besser als CBT+Placebo in PDSS und CGI  Follow up: CGI CBT+Placebo 41%, CBT 31,9%, Imipramin 19,7%, Placebo 13%, CBT+Imipramin 26,3% CBT besser als Imipramin

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/ vergfliche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n:m: keine/mild; m/s: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung. Statistisches Signifikanzniveau: \*p≤0,05; \*\*p≤0,01; \*\*\*p≤0,001

Tabelle 10: Barlow, Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. (2000) (39), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Marchand (2008)	<p><u>Studiendesign:</u> randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie; prospektiv</p>	<p><u>Anzahl:</u> 157 PatientInnen</p> <p><u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung mit moderater und schwerer Agoraphobie nach DSM III-R - Kriterien</p> <p><u>Diagnosestellung durch:</u> Anxiety Disorders Interview Schedule – Revised (ADIS-R)</p> <p><u>Geschlecht:</u> 66% weiblich (n=91)</p> <p><u>Alter:</u> ~36,5 J. (SD 8,8)</p> <p><u>Ort:</u> Kanada</p> <p><u>Komorbiditäten:</u> PatientInnen mit anderen schweren psychiatrischen Erkrankungen</p> <p><u>zusätzliche Therapie:</u> max. 15mg Oxazepam/d</p>	<p><u>Therapiedauer:</u> -Wochen abgeschlossene StudienteilnehmerInnen 77,7% (n=122)</p>	<p>1. <u>kognitive Therapie + in vivo Konfrontationstherapie + Imipramin</u></p> <p>2. <u>kognitive Therapie + in vivo Konfrontationstherapie + Placebo</u></p> <p>3. <u>kognitive Therapie + Imipramin</u></p> <p>4. <u>kognitive Therapie + Placebo</u></p> <p>5. <u>in vivo Konfrontationstherapie + Imipramin</u></p> <p>6. <u>in vivo Konfrontationstherapie + Placebo</u></p> <p>7. <u>Unterstützungstherapie + Imipramin</u></p> <p>8. <u>Unterstützungstherapie + Placebo</u></p> <p>1+2: n=32 3+4: n=31 5+6: n=30 7+8: n=29</p>	<p><u>Bewertung durch:</u> 1. Agoraphobia Cognitions Questionnaire (ACQ) 2. Body Sensations Questionnaire (BSQ) 3. Mobility Inventory (MI) 4. State-Trait Anxiety Inventory (STAI) 5. Beck Depression Inventory (BDI) 6. Global Symptom Severity Scale (GSSS)</p> <p>In allen Gruppen verbesserte sich die Paniksymptomatik und Agoraphobie nach 1 Jahr Follow up signifikant Keine statistischen Unterschiede zwischen den Placebo- und Imipramin - Gruppen, erst nach 1 Jahr Follow up Imipramin klinisch besser, aber nicht durch Selbsteinschätzung</p>

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; CBT: kognitive Verhaltenstherapie, SCBT: selbstregistrierte sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n,m: keine/mild; m.s.: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung, Statistisches Signifikanzniveau: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabelle 11: Marchand, Treatment of panic disorder with agoraphobia: randomized placebo-controlled trial of four psychosocial treatments combined with imipramine or placebo. (2008) (41), Quelle: Autorin

Studie	Methode	StudienteilnehmerInnen	Informationen	Interventionen	Therapieerfolg
Loerch (1999)	<p><u>Studiendesign:</u> randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie; prospektiv</p>	<p><u>Anzahl:</u> 55 PatientInnen</p> <p><u>Diagnose:</u> Hauptdiagnose Panikstörung mit mindestens moderater Agoraphobie nach DSM III-R - Kriterien</p> <p><u>Diagnosestellung durch:</u> strukturiertes klinisches Interview nach DSM III-R</p> <p><u>Geschlecht:</u> 74,5% weiblich (n=41)</p> <p><u>Alter:</u> ~35,13J. (SD: 8,76; 18-65 J.)</p> <p><u>Ort:</u> Deutschland</p> <p><u>Komorbiditäten:</u> ausgeschlossen wurden bipolare, schwer depressive, suizidale, schizophrene, substanz- oder drogenabhängige PatientInnen und PatientInnen mit derzeitiger Psycho-/Pharmakotherapie</p>	<p><u>Therapiedauer:</u> 10 Wochen (inkl. Ausschleichen)</p> <p><u>abgeschlossene StudienteilnehmerInnen</u> 76,36% (n=42)</p>	<p><u>1. Moclobemid + CBT</u> n=14 600mg/d + 9x50min + 2x6h</p> <p><u>2. Moclobemid + klinisches Management</u> n=16 600mg/d + 8x30min</p> <p><u>3. Placebo + CBT</u> n=14</p> <p><u>4. Placebo + klinisches Management</u> n=11</p>	<p><u>Bewertung durch:</u> 1. Fear Questionnaire (FQ) 2. Mobility Inventory (MI) 3. Disability Scale (DISS) 4. Clinical Global Impressions (CGI) 5. Clinical Impression of Change (CIC) 6. Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) 7. Hamilton Depression Scale (HAM-D)</p> <p>Woche 8: FQ: Moccl.+ CBT und Plac.+CBT besser als anderen 2</p> <p>Woche 10: Moccl. + CBT und Plac.+CBT in allen Ergebnissen besser Moccl. + CBT vs. Plac.+CBT: keine sign. Unterschiede Moccl. + CBT besser als Plac.+klein. Man. in allen 13 Messungen Plac. + CBT besser als Plac.+klein. Man. in 11 Messungen (nicht HAM-D, CIC)</p> <p>Follow up – 6 Monate: Gruppen mit CBT keine Veränderungen Gruppen mit klein. Man. sogar Verbesserungen</p>

SSRI: selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; sign.: signifikant; vs.: versus/vergleiche; bzw.: beziehungsweise; J.: Jahre; n/m: keine/mild; m/s: moderat/schwer; durchschn.: durchschnittlich; SD: Standardabweichung. Statistisches Signifikanzniveau: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabelle 12: Loerch, Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. (1999) (41), Quelle: Autorin

### 3.3.1 SSRI vs. CBT

Insgesamt handeln 7 von 10 Studien, die in diese systematische Übersichtsarbeit miteinbezogen wurden, von dem Vergleich von SSRI mit CBT, wobei eine Studie von King 2011 (31) auch die Behandlung mit TZA erlaubte. Zu den sieben Arbeiten zählen jene von Van Apeldoorn 2013 (32), Van Apeldoorn 2010 (33), Van Apeldoorn 2008 (34), Azhar 2000 (35), Sharp 1997 (36), Koszycki 2011 (37), King 2011 (31).

Van Apeldoorn 2013 (32): In allen drei hier einbezogenen Studien von Van Apeldoorn konnten die TherapeutInnen zwischen den SSRI's Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram frei wählen. Durch ein Paniktagebuch konnte ein signifikanter Rückgang der Häufigkeit von Panikattacken in allen Gruppen festgestellt werden, auch nach Beendigung der Therapie konnten die Erfolge erhalten bleiben. Die Gruppen SSRI und SSRI + CBT jedoch konnten eine signifikant schnellere Verbesserung als die Gruppe mit alleiniger CBT nachweisen. Der Unterschied zwischen der Kombinationstherapie und SSRI war nicht signifikant. Bei der moderaten bis schweren Form der Agoraphobie erzielte die Kombinationstherapie die besten Ergebnisse im Vergleich mit der jeweiligen Monotherapie. Auch nach Ausschleichen der Medikamente konnte der Erfolg beibehalten werden.

Van Apeldoorn 2010 (33): Alle drei Gruppen zeigten zwischen Pre- und Posttest signifikante Verbesserungen in den Parametern Angstlevel, Bewältigungsgrad, Remissionsstatus und depressive Symptomatik und die Verbesserungen konnten nach Absetzen der Therapien auch über die Follow up-Periode gehalten werden. Die Kombinationstherapie von SSRI+CBT und die Monotherapie durch SSRI konnte etwas besser abschneiden als die Therapie durch CBT, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erzielt werden. Die PatientInnenzufriedenheit war in allen Gruppen hoch, jedoch waren signifikant höhere Ergebnisse bei der Kombinationstherapie als bei der alleinigen Therapie mit CBT zu beobachten.

Van Apeldoorn 2008 (34): Alle drei Gruppen (SSRI, CBT und SSRI+CBT) zeigten signifikante Verbesserungen in allen Messungen zwischen Prä- und Posttest. Die

Kombination beider Therapien zeigte jedoch mehr Verbesserungen, denn sie war gegenüber der Monotherapie mit CBT in den Messungen Fear Questionnaire (FQ), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Symptome Checklist (SCL90) und im panikfreien Status und gegenüber der Monotherapie durch SSRI in HAM-D, SCL90 und im panikfreien Status überlegen. Zwischen den Monotherapien konnte bei den ITT-Tests (intent-to-treat; Zwischentests) in einigen Tests eine Überlegenheit von SSRI gegenüber CBT festgestellt werden.

Azhar 2000 (35): In der Studie von Azhar aus dem Jahr 2000 gab es 3 Interventionsgruppen: Fluvoxamin, CBT und Fluvoxamin+CBT. In fast allen Parametern zeigten alle Gruppen signifikante Verbesserungen, jedoch gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kombinationstherapie und die Monotherapie mit CBT schnitten deutlich besser ab als die Monotherapie mit Fluvoxamin. Ebenso war zu beobachten, dass die PatientInnen in der Gruppe mit der Kombinationstherapie deutlich geringere Dosen an Fluvoxamin zu sich nehmen mussten (Fluvoxamin+CBT ~64mg, Fluvoxamin ~153mg).

Sharp 1997 (38): Ebenso wie bei der Studie von Azhar 2000, wurde auch hier Fluvoxamin als SSRI verwendet. Es gab 5 Interventionsgruppen: Fluvoxamin, Placebo, beide in Kombination mit CBT und CBT alleine. Im Clinical Global Impression Scale (CGI) zeigten alle fünf Gruppen eine signifikante Verbesserung, wobei die Gruppen, die CBT enthielten, signifikant bessere Ergebnisse als jene ohne CBT erzielten. Auch in den anderen Skalen gab es ähnliche Ergebnisse. So schnitten im Clinical Global Improvement Scale die Gruppen mit CBT besser ab als Fluvoxamin oder Placebo. Im General Health Questionnaire (GHQ) schnitten alle Gruppen außer Placebo signifikant besser und CBT besser als Fluvoxamin ab, wie ebenso in der Sheehan Disability Scale (SD). Fluvoxamin war in allen Messungen signifikant besser als Placebo.

Koszycki 2011 (37): In dieser Studie wurde nicht die typische Form von CBT, sondern eine selbstadministrierte CBT angewendet, als Test für die Möglichkeit einer kostengünstigeren, für mehr PatientInnen zugängliche Form von CBT. Die Kombinationstherapie aus SCBT und Sertralin brachte signifikant mehr Verbesserungen als alle anderen Gruppen (Placebo, Sertralin, SCBT+Placebo) im primären Test 12 Wochen nach Therapiebeginn in Bezug auf den Body Sensation Questionnaire (BSQ). In sekundären Messungen erwies sich die Kombinationstherapie signifikant besser als Placebo in den Skalen Mobility Inventory (MI), Body Sensations Questionnaire (BSQ), Agoraphobia Cognitions Questionnaire (ACQ), Sheehan Disability Scale (SDS), Clinical Global Impression (CGI-S, CGI-I) und ebenso besser als Sertralin allein in einigen Skalen. Sertralin allein erwies sich nicht besser als Placebo, sowie sich auch SCBT+Placebo nicht als signifikant besser als Placebo alleine erwies.

King 2011 (31): Die Gruppe, die eine Kombinationstherapie von CBT und SSRI bzw. TZA (Imipramin) erhielt, zeigte nach der Therapie in sechs von neun Tests signifikante positive Ergebnisse (PAS, General Wellbeing Scsle, BAI, Sheehan Disability Scale, ACQ, Body Sensation Questionnaire, PEP, Overall Functioning Assesment Scale). Die Gruppe, die nur medikamentöse Therapie durch SSRI bzw. TZA erhielt, zeigte keine signifikanten Verbesserungen. Der statistische Vergleich der beiden Gruppe zeigte signifikante Unterschiede in zwei von neun Tests (Sheehan Disability Scale, PEP).

### **3.3.2 TZA vs. CBT**

3 von 10 Studien, die in diese systematische Literaturarbeit eingeschlossen wurden, handeln von dem Vergleich trizyklischer Antidepressiva, wobei immer der Wirkstoff Imipramin Verwendung fand, und kognitiver Verhaltenstherapie: Barlow 2000 (39), Marchand 2008 (40) und King 2011 (31). In der Studie von King 2011 wurden jedoch zusätzlich SSRI verwendet.

Barlow 2000 (39): In der akuten Phase der Behandlung, die 3 Monate nach Beginn der Therapie dauerte, schnitten sowohl Imipramin, CBT als auch die Kombination beider signifikant besser ab als Placebo, dies aber nur in der Panic Disorder Severity Scale (PDSS), und nicht in der Clinical Global Impression Scale. Nach 6 Monaten wurde in beiden Skalen ein signifikanter Unterschied bemerkt. Die Kombination von Imipramin und CBT brachte zwar eine deutliche Verbesserung im Hinblick auf den Beginn der Therapie, aber im Vergleich mit den anderen Gruppen gab es in der akuten Phase keine signifikanten Unterschiede. Auch 6 Monate danach gab es nicht besonders viele, Imipramin + CBT schnitt signifikant besser als CBT und Imipramin allein in PDSS und als Imipramin in CGI, aber nicht signifikant besser als CBT+Placebo in PDSS und CGI ab. Der direkte Vergleich von CBT und Imipramin ergab keine signifikanten Unterschiede in der akuten und der Erhaltungsphase, jedoch fanden mehr Dropouts aufgrund von Nebenwirkungen bei Imipramin statt und im Follow up kristallisierte sich eine größere Verbesserung durch CBT als durch Imipramin heraus.

Marchand 2008 (40): Die Studie von Marchand aus dem Jahr 2008 ist etwas anders aufgebaut, denn er verglich vier verschiedene psychologische Techniken (kognitive Therapie, in vivo Konfrontationstherapie, die Kombination der beiden und eine alleine unterstützende Therapie) jeweils als Kombination mit Placebo oder Imipramin. Somit gab es insgesamt 8 Gruppen. Gegenüber der Hypothese der Studie, dass die Ergebnisse der Gruppen, die CBT und Imipramin als Therapie beinhalteten, besser als jene mit Placebo und Unterstützungstherapie sein sollen, stellte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Placebo- und Imipramin-Gruppen dar. In allen Gruppen verbesserte sich die Panik- und Agoraphobiesymptomatik nach einem Jahr Follow up signifikant. Klinisch verbesserte Imipramin die Symptomatik nach einem Jahr Follow up mehr als Placebo, aber nicht in den Ergebnissen durch Selbstbewertung.

King 2011 (31): siehe oben bei „SSRI vs. CBT“

### 3.3.3 MAO-Hemmer vs. CBT

Eine Studie der zehn auserwählten befasste sich mit dem Vergleich von MAO-Hemmern, nämlich mit Moclobemid, und CBT.

Loerch 1999 (41): Es wurden vier Interventionsgruppen verglichen: Moclobemid+CBT, Moclobemid+klinisches Management (welches gleichzusetzen mit einem psychologischen Placebo wäre), Placebo+CBT und Placebo+klinisches Management. Sowohl 8 Wochen nach Therapiebeginn, als auch 10 Wochen danach schnitten die Kombinationstherapie von Moclobemid+CBT, als auch die Kombination von Placebo+CBT signifikant besser als die anderen zwei Gruppen ab. Zwischen den beiden genannten Gruppen war kein direkter signifikanter Unterschied, jedoch schnitt Moclobemid+CBT in allen 13 Messungen signifikant besser als Placebo+klinisches Management ab, wo hingegen Placebo+CBT nur in 11 Messungen signifikant besser abschnitt. Im Follow up waren in den Gruppen, die CBT beinhalteten, keine Veränderungen, sowohl ins Positive oder auch ins Negative, nachweisbar, und in den Gruppen mit klinischem Management war sogar eine Verbesserung zu sehen.

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, in Form einer systematischen Übersichtsarbeit einen Vergleich der medikamentösen Therapie, der kognitiven Verhaltenstherapie oder der Kombination dieser durchzuführen. Die kognitive Verhaltenstherapie wird derzeit als Goldstandard für die nicht-medikamentöse Therapie der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie angesehen und umfasst mehrere Interventionstechniken, wie zum Beispiel Psychoedukation, kognitive Techniken, Expositionsverfahren im Hinblick auf interne und externe Reize sowie das Training von Coping-Skills, wie Entspannungstechniken und Atemtrainings. (25) Als „first line“-Therapie in medikamentöser Form sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, kurz SSRI's, zu empfehlen (26) und bei einer akuten Panikattacke Benzodiazepine (27), jedoch wurden in dieser Arbeit auch Studien die andere Medikamente wie SSNRI (selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer) , MAO-Hemmer und/oder TZA (trizyklische Antidepressiva) verwendeten, untersucht.

### 4.1 Beurteilung der Studien

#### 4.1.1 SSRI vs. CBT

In zwei von den drei Studien von Van Apeldoorn, nämlich in jenen aus den Jahren 2013 (32) und 2008 (34), erwies sich die Kombinationstherapie als vorteilhafter gegenüber den Monotherapien mit CBT oder SSRI. In der Studie von 2013 (32) lieferten alle Gruppen eine signifikante Verbesserung, die Kombinationstherapie und die Monotherapie mit SSRI waren jedoch schneller wirksam und die Kombinationstherapie war bei mittlerer bis schwerer Agoraphobie ebenso schneller wirksam. Aus diesem Grunde könnte als Therapieempfehlung gelten, dass PatientInnen mit keiner oder leichter Agoraphobie eine Monotherapie mit SSRI erhalten könnten, und jene mit mittlerer und schwerer Form die Kombinationstherapie mit SSRI und CBT. In seiner Studie von 2008 (34) erscheint

ebenso die Kombination besser als CBT allein, aber die Unterschiede zwischen der Kombination und SSRI und zwischen SSRI und CBT allein waren klein.

Nach den Ergebnissen in der Studie von Van Apeldoorn 2013 (32) stellt sich die Frage, ob zusätzliche CBT überhaupt notwendig ist, denn trotz der Erwartung, dass die alleinige Therapie durch CBT langsamere Wirkung zeigen würde, lieferte sie sogar nach einem Jahr der Behandlung signifikant schlechtere Ergebnisse. Hier schnitt dafür die Monotherapie durch SSRI besonders gut ab. Laut klinischen Studien brauchen SSRI 6 bis 8 Wochen bis zum Wirkungseintritt (42), wobei in der Studie von Van Apeldoorn 2013 (32) schon in der ersten Woche ein Wirkungseintritt durch den signifikanten Rückgang der Panikattacken, sowie auch in den anderen Gruppen, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zu sehen ist, und in den Wochen 6 bis 12 im Vergleich zu CBT signifikante Unterschiede zu beobachten sind. Dies spricht dafür, dass die Monotherapie schon anfangs Wirkung zeigt, jedoch nach 6 Wochen den vollen Wirkungseintritt, der besser als die Monotherapie mit CBT ist. Dies lässt einen wieder an der Notwendigkeit von CBT zweifeln. Auch nach Absetzen der Medikation blieben die Verbesserungen in der Paniksymptomatik bei den Gruppen SSRI und CBT+SSRI erhalten. Bei der Kombinationstherapie kann argumentiert werden, dass es durch CBT für die PatientInnen möglich ist, mit den Entzugserscheinungen umgehen zu können, jedoch ist das gleiche Ergebnis auch bei der Monotherapie durch SSRI zu beobachten, was wiederum gegen die Notwendigkeit von CBT spricht.

In der Studie von Van Apeldoorn von 2008 (34) erzielten auch die die Kombination und die Monotherapie durch SSRI bessere Ergebnisse als jene mit CBT. Angesichts der Dropout-Raten kann aber angenommen werden, dass CBT im Vergleich zu anderen Studien wie z.B. die von Barlow (39) oder Sharp (38), bei denen die Therapien, die CBT beinhalten, besser abschnitten, nun nicht schlechter abschnitt, sondern die Therapien mit SSRI oder der Kombination einfach noch bessere Ergebnisse als bei den anderen Studien erzielten. Die Dropout-Raten hier sind für die Kombinationstherapie 26,5%, die alleinige medikamentöse Therapie 22,9% und CBT 39,6%, bei der Studie von Barlow (39) 38,8%, 62,7% und 37,5%. (34) Im Vergleich haben im Vergleich ähnlich viele PatientInnen mit der CBT-Therapie aufgehört, jedoch in der Studie von Barlow (39) eindeutig mehr in den Gruppen der Kombinationstherapie und der Monotherapie durch medikamentöse Therapie. Hier muss aber auch angemerkt werden, dass in der Studie von Barlow (39) nicht SSRI,

sondern Imipramin (TZA) verwendet wurde, was mit mehr Nebenwirkungen verbunden wird. SSRI gelten im medikamentösen Bereich als sehr tolerabel und nebenwirkungsarm im Vergleich zu älteren Antidepressiva wie TZA. (34) Da sich im Vorfeld der Studie von Van Apeldoorn (34) unterschiedliche Agoraphobie-Schweregrade feststellen ließen und nach den Therapien kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar war, kann davon ausgegangen werden, dass PatientInnen mit schwereren Formen der Agoraphobie ebenso viel von den Therapien profitierten wie PatientInnen mit leichter oder keiner Agoraphobie. (34)

In der dritten eingeschlossenen Studie von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2010 (33) erzielten alle Interventionsgruppen ähnlich gute Ergebnisse, der einzige Unterschied war, dass CBT langsamer zur Besserung beitrug. Auch in den Follow up-Ergebnissen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erzielt werden, alle Gruppen hatten ähnlich gute Ergebnisse. Es konnte durch diese Studie also keine direkte Empfehlung für das beste Therapieschema gefunden werden, denn jede einzelne Therapiemöglichkeit hat ihre Vor- und Nachteile. So ist die Therapie mit SSRI verbunden mit Nebenwirkungen, die mit CBT nicht. CBT wirkt dafür langsamer. Zwar schnitt die Kombinationstherapie in einen Skalen etwas besser ab als die Monotherapie mit SSRI, sie ist jedoch kostenintensiver. Es wurde auch herausgefunden, dass jene PatientInnen, die schon längere Zeit an der Panikstörung litten, schlechtere Ergebnisse in der Bewältigungsbeurteilung hatten. Somit kann die Empfehlung zum frühen Beginn von Interventionen ausgesprochen werden. (33)

Auch in den Studien von Koszycki (37) und King 2011 (31), beide aus dem Jahr 2011, erwies sich die Kombinationstherapie als beste Therapieform. In der Studie von King (31) brachten beide Gruppen, nämlich die Kombinationstherapie von CBT und SSRI bzw. TZA, Verbesserungen in der Paniksymptomatik, jedoch konnten alleine in der Gruppe mit der Kombination signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Koszycki (37) verwendete als psychotherapeutische Therapie nicht die gleiche Art von CBT, sondern aus Gründen der Kosten und PatientInnenverfügbarkeit eine Art von selbstorganisierter CBT, die zuhause mit Kassetten und Aufgaben durchzuführen war. Auch hier zeigte sich die Kombinationstherapie als vorteilhaft. Im Gegensatz zu anderen Studien erwies sich jedoch Sertralin allein nicht besser als Placebo, sowie auch SCBT+Placebo nicht besser als Placebo alleine abschnitt. Dies könnte daran liegen, dass die

Pharmaindustrie, die ein häufiger Sponsor von Studien dieser Art ist, solche negativen Ergebnisse für Sertralin nicht veröffentlichen will. Diese These kann jedoch schwer bestätigt werden, da auf jene möglicherweise existierenden Studien kein Zugriff besteht. Andere mögliche Gründe könnten auch die Komorbiditäten sein oder, dass bei dieser Studie von Koszycki der Schweregrad der Panikstörung höher und somit schwieriger mit Sertalin zu therapieren ist.

Da SCBT+Placebo nicht besser als Placebo alleine abschnitt, stellt sich die Frage, ob selbstadministriertes CBT überhaupt eine Wirksamkeit hinsichtlich einer Besserung der Paniksymptomatik mit sich bringt. Einige zuvor durchgeführte Studien, wie z.B. die von Febbraro 2005 (43) oder Carlbring 2001 (44), kamen zu dem Schluss, dass SCBT sehr wohl positive Effekte mit sich bringe, wo hingegen die Studie von Hecker 1996 (45) gegenteilige Ergebnisse lieferte. Diese Disparität könnte ebenfalls am milderen Schweregrad der Panikstörung oder der unterschiedlichen TeilnehmerInnenanzahl liegen. Da in der Studie von Koszycki (37) die Kombination von SCBT+SSRI am besten abschnitt, ist ein mögliche Verbesserung durch die hauptsächliche Wirksamkeit von SSRI auch nicht auszuschließen oder möglicherweise hilft SCBT bei moderater bis schwerer Form von Panikstörung auch nicht besonders gut.

In den Studien von Azhar aus dem Jahr 2000 (35) und Sharp aus dem Jahr 1997 (38) erzielten die Kombinationstherapie und die Monotherapie mit CBT die besten Ergebnisse, somit kann auch behauptet werden, alle Gruppen, die CBT enthielten, erwiesen sich als vorteilhafter. In beiden Studien wurde Fluvoxamin als SSRI verwendet. Als Erklärungsmodell dazu kann das Modell zum Panikkreislauf nach Clark herangezogen werden, dass als Hauptproblem zur Entstehung der Panikstörung die Katastrophisierung nennt und hier möglicherweise auch der beste Ansatzpunkt für eine Therapie durch psychologische Behandlung zu sehen ist. Placebo schnitt in der Studie von Sharp 1997 (38) am schlechtesten ab. Beide hier genannten Studien verwendeten Fluvoxamin als SSRI und sind somit auch gut zu vergleichen.

Die PatientInnen, die die Kombinationstherapie erhielten, benötigten geringere Dosen an SSRI, was kostengünstiger und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. (33)

Zusammenfassend kann für dieses Kapitel die Kombination von medikamentöser Therapie durch SSRI sowie psychologischer Therapie durch CBT als Therapieempfehlung genannt werden, denn in allen 7 Studien zeigte diese signifikante Ergebnisse. In 4 von 7 Studien schnitt die Kombination insgesamt besser als die anderen Gruppen ab, nämlich in den Studien von Van Apeldoorn aus den Jahren 2013 (32) und 2008 (34), Koszycki (37) und King 2011 (31).

2 von 7 Studien, Azhar (35) und Sharp (38), lieferten das Ergebnis, dass sowohl die Kombinationstherapie, als auch die Monotherapie mit CBT besser als die Monotherapie mit SSRI allein ist. Dies widerspricht jedoch wiederum den Ergebnissen der vorher genannten Studien, in denen sich die Monotherapie mit SSRI nach der Kombinationstherapie als zweitbeste Methode herausstellte, denn in der Studie von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2013 (32) wirkte die Therapie mit SSRI schneller als die mit CBT. Auch in der Studie von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2008 (34) lässt sich dies deuten, denn die Kombinationstherapie schnitt besser als die Monotherapie mit CBT in sehr vielen Punkten ab, jedoch nur in wenigen besser als die Monotherapie mit SSRI. Auch in der Studie von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2010 (33) wirkte CBT langsamer und nicht besser als die anderen Interventionen.

In 1 von 7 Studien, nämlich in der von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2010 (33) zeigten alle Gruppen ähnlich gute Ergebnisse, nur CBT wirkte langsamer.

#### **4.1.2 TZA vs. CBT**

Laut Barlows Studie im Jahre 2000 (39) kann davon ausgegangen werden, dass die Kombination medikamentöser Therapie durch Imipramin und psychotherapeutischer Therapie durch CBT zwar in der akuten Phase weniger Vorteile als die jeweils alleinige Therapie mit sich bringt, jedoch mehr Vorteile nach der Erhaltungsphase von 6 Monaten mit sich bringt. CBT allein schnitt im Follow up auch besser als Imipramin alleine ab. Der vorteilhafte Effekt der Kombinationstherapie wurde auch in der Studie von King aus dem Jahr 2011 (31) bestätigt. Hier wurden als medikamentöse Therapie SSRI und TZA verwendet und die Kombination mit CBT brachte als einzige Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen.

In Barlows Studie (39) wurde auch erkannt, dass Imipramin zwar im ersten Feld zu besseren Ergebnissen führt, CBT jedoch besser in der Erhaltungsphase abschnitt. So hatten in der Erhaltungsphase bezogen auf die PDSS - Skala 25% der Imipramin-PatientInnen einen Rückfall, wobei nur 4% der CBT-PatientInnen. CBT wurde, wie auch in früheren Studien, wie z.B. in einer Studie ebenfalls von Barlow von 1996 (46), von den PatientInnen gut akzeptiert, hatte jedoch in der akuten Behandlungsphase mehr Abbrüche als in vorigen Studien, wie z.B. bei Clark 1994 (47). Imipramin zeigte zwar auch bei vielen AnwenderInnen Nebenwirkungen und Entzugserscheinungen, schnitt aber insgesamt etwas besser unter den PatientInnen, die auf die Therapie ansprachen, als CBT alleine ab.

In der Studie von Marchand 2008 (40) wurden jedoch gegenüber der Hypothese, dass die jeweiligen Therapien mit Imipramin und CBT größere Vorteile als jene mit Placebo und Unterstützungstherapie, was mit psychotherapeutischer Placebothherapie gleichzusetzen ist, mit sich ziehen würden, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt, aber eine Verbesserung der Paniksymptomatik in allen Gruppen. Dieses Einzelergebnis könnte möglicherweise daran liegen, dass die Gruppe mit klinischem Management und Placebo besser abschnitt als angenommen und nicht am Scheitern der Therapie mit CBT-Inhalten. Ebenso konnte in dieser Studie die Hypothese, dass CBT größere Verbesserungen als kognitive oder Verhaltenstherapie alleine mit sich bringen würde, nicht bestätigt werden.

Somit bestätigen zwei von drei Studien, die von dem Vergleich von TZA, CBT und deren Kombination handeln, die Hypothese, dass die Kombination von medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie mehr Vorteile bringt. Diese Aussage ist jedoch auch nicht zu hundert Prozent eindeutig, denn die eine Studie hatte auch neben TZA auch SSRI als medikamentöse Therapieform zur Auswahl.

#### **4.1.3 MAO-Hemmer vs. CBT**

In der Studie von Loerch aus dem Jahr 1999 (41) schnitten jene Gruppen am besten ab, die CBT beinhalteten ab. Moclobemid allein erwies sich als nicht besonders vorteilhaft, denn sogar im Vergleich mit Placebo brachte es keine signifikanten

Unterschiede. Zwischen den beiden Gruppen, die CBT beinhalteten, war im direkten Vergleich kein signifikanter Unterschied nachweisbar, jedoch war bei Moclobemid+CBT in allen 13 Messungen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Gruppe mit Placebo+klinisches Management zu sehen, wo hingegen Placebo+CBT nur in 11 Messungen signifikant besser abschnitt. Die Verbesserung im Follow up der Gruppen, die klinisches Management, was mit einem psychologischen Placebo gleichzusetzen wäre, beinhalteten, kann auch auf den natürlichen Schwankungsverlauf einer Krankheit zurückgeführt werden.

Die Kombinationstherapie erscheint im Follow up 6 Monate nach dem Therapieende am stabilsten. Dies könnte durch die Nebenwirkungen von Moclobemid, wie Ruhelosigkeit und Nervosität, erklärt werden, die den Symptomen der Panik recht ähnlich erscheinen, die ohne CBT möglicherweise zur Beendigung der Therapie führten und aber in den CBT-Einheiten besprochen und als notwendig und gefahrlos erklärt wurden. (41)

Da nur eine Studie in dieser Übersichtsarbeit vom Vergleich von MAO-Hemmern, hier Moclobemid, CBT und Placebo handelt, können nur von dieser Schlüsse gezogen werden. Am besten scheint hier auch die Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie zu sein, wobei auch die Gruppe von medikamentösem Placebo+CBT fast gleich gut abschnitt.

## **4.2 Einschränkungen der Arbeit**

Grundsätzlich können hier die Limitationen der jeweiligen Studien aufgezählt werden, wie auch die Limitationen des Vergleichs der Studien.

Als Limitation im Vergleich der Studien ist die unterschiedliche Anzahl an PatientInnen, der unterschiedliche Agoraphobiestatus und die unterschiedliche Therapiedauer zu sehen. Die Anzahl der StudienteilnehmerInnen ist bei Barlow (39) 312, bei Koszycki (37) 251, bei Sharp (38) 193, bei Marchand (40) 157, bei den drei Studien von Van Apeldoorn (32) (33) (34) 150, bei Azhar (35) 66, bei Loerch (41) 55 und bei King (31) 50. Je größer die Studienpopulation, desto mehr Aussagekraft

haben die jeweiligen Ergebnisse, somit kann man bei Azhar (35), Loerch (41) und King (31) die kleine Studienpopulation als Limitation sehen.

Der Agoraphobiestatus ist bei allen Studien unterschiedlich, was ebenso als Limitation im Vergleich der Studien zu sehen ist, denn es gilt die Annahme, dass PatientInnen mit höheren Agoraphobielevels auch schwieriger zu therapieren sind. In den Studien von Van Apeldoorn (32) (33) (34) und Sharp (38) wurden PatientInnen mit oder ohne Agoraphobie akzeptiert, bei King (31) musste Agoraphobie vorhanden sein, bei Loerch (41), Marchand (40) und Koszycki (37) musste mindestens moderate Agoraphobie festgestellt worden sein, wobei Barlow (39) jedoch nur PatientInnen mit milder oder keiner Agoraphobie in die Studienpopulation einschloss. Bei Azhar (35) wurde der Agoraphobiestatus nicht berücksichtigt.

Auch die unterschiedliche Therapiedauer stellt eine Limitation dar. In zwei von drei Studien von Van Apeldoorn (32) (33) betrug die Therapiedauer 1 Jahr, bei der anderen von Van Apeldoorn (34) und bei Barlow (39) nur 9 Monate, bei Koszycki (37) 24 Wochen, bei Sharp (38) 12 Wochen, bei Azhar (35) 9 Wochen, bei Loerch (41) 10 Wochen und bei King (31) und Marchand (40) wurde keine Therapiedauer angegeben. Besonders CBT benötigt eine längere Zeit zum Wirkungseintritt, aber auch SSRI oder andere Medikamente benötigen 6 Wochen oder mehr.

Ebenso die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkstoffe, sowie die unterschiedlichen Inhalte der CBT sind große Limitationen. So haben SSRI, MAO-Hemmer und TZA unterschiedliche Wirkmechanismen und andere Nebenwirkungsprofile. Grundsätzlich gelten SSRI als nebenwirkungsarm im Vergleich zu den anderen und bringen somit auch tendenziell weniger Dropout-Raten bei Anwendung mit sich.

Es wurden unterschiedlich hohe Ausstiegsraten für die Gruppen der medikamentösen Therapien und der CBT festgestellt. Hier wäre die Studie von Van Apeldoorn aus dem Jahr 2008 (34) ein gutes Beispiel, in der die höchste Ausstiegsrate in der Gruppe der CBT festgestellt wurde, wo hingegen in der Studie von Barlow (39) die höchste Rate in der rein medikamentösen Therapie-Gruppe zu finden war.

Die unterschiedlichen CBT-Inhalte spielen ebenso eine große Rolle. In den Studien, in denen SSRI bessere Ergebnisse als CBT erzielen, wie zum Beispiel bei Bakker (48) und Black (49) wurde bei der CBT keine „in vivo exposure“ angewandt,

was aber grundsätzlich als Empfehlungsinhalt für CBT und besser als eine reine kognitive Therapie angesehen wird. (34)

Auch die verschiedenen angewandten Bewertungsskalen machen den Vergleich schwierig. Folgende Bewertungsskalen fanden in den hier eingeschlossenen Studien Verwendung: Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Patient Global Evaluation (PGE), Clinical Global Improvement Scale (CGI), Clinical Global Impression Scale, Fear Questionnaire (FQ-AG), Symptome-Checklist (SCL), Panic Appraisal Inventory (PAI), Physical Health Status Inventory (RAND-P), Mental Health Status Inventory (RAND-M), Client Satisfaction Questionnaire (CSQ), Panic Disorder Severity Scale (PDSS), Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), körperliche Untersuchungen (RR, HF), Paniktagebuch, Catastrophic belief score, General Health Questionnaire (GHQ), Sheehan Disability Scale (SD), Mobility Inventory (MI), State-trait Anxiety Inventory (STAI), Psycho, social and Environmental Problems (PEP) Scale (Axis IV), Overall Functioning Assessement Scale (Axis V), Panic and Agoraphobia Scale (PAS), Global Symptom Severity Scale (GSSS).

In einigen Studien war die zusätzliche Einnahme von Benzodiazepinen bei Bedarf erlaubt, was möglicherweise mit der Einnahme von SSRI interagieren könnte. Da wenn nur geringe Dosen von maximal 20mg Oxazepam erlaubt waren und die PatientInnen dies nicht oft ausnützten, ist die Beeinflussung durch diesen Faktor jedoch möglicherweise zu vernachlässigen.

Häufig ist die Compliance der PatientInnen als Limitation zu nennen. Die richtige Einnahme der Medikamente ist für die Wirksamkeit wichtig und kann nicht immer kontrolliert stattfinden, denn es müssten regelmäßige Plasmakonzentrationskontrollen durchgeführt werden.

Besonders bei PatientInnen mit Panikstörung spielt die Länge des Kontakts zu TherapeutInnen bzw. ärztlichen Ansprechpartnern eine große Rolle, da sie somit Sicherheit verspüren und dies einen wertvollen psychologischen Wert für sie hat. Diese Dauer der Therapieeinheiten ist bei den eingeschlossenen Studien auch immer unterschiedlich und ist somit ebenso eine Limitation im Vergleich der Studien. Auch die unterschiedlichen Komorbiditäten sind als Limitation zu sehen. So sind zum Beispiel King 2011 (31) in der Gruppe mit der Monotherapie durch SSRI bzw. TZA mehr psychiatrische Komorbiditäten vorhanden, was auch als schwieriger zu

therapieren gilt. In der selben Studie ist auch die Ungenauigkeit, ob SSRI oder TZA mehr Verbesserung zeigt, als verbesserungswürdig anzusehen.

Auch der wirksame Effekt von Placebos bei der Panikstörung ist eine Limitation, da dies die kontrollierte Studie über den Vergleich der Therapien schwieriger macht. Auch die natürliche Fluktuation der Panikstörung spielt hier eine Rolle.

In der Studie von Van Apeldoorn 2013 (32) wurde als Bewertungsskala nur die Frequenz der Panikattacken verwendet, was nicht besonders aussagekräftig ist, da viele Kriterien somit gar nicht bewertet werden können. In der Studie von Van Apeldoorn 2010 (33) kann der Remissionsstatus als Einschränkung angesehen werden, da dieser nur ein binäres Messinstrument ist und genauere Angaben zur besseren Auswertung notwendig wären. Bei Azhar (35) wurde der Faktor, wie lange die PatientInnen schon an der Panikstörung litten, nicht miteinbezogen. Bei Sharp (38) waren die Therapieeinheiten der Gruppen, die eine medikamentöse Therapie erhielten, länger, als sie im wahren Leben sein würde. Dies ist, wie schon genannt, ein bedeutender einschränkender Faktor, denn die Dauer des Kontakts zu medizinischem Personal oder PsychologInnen oder PsychiaterInnen spielt eine große Rolle. Koszycki 2010 (37) hätte in seiner Studie eine Interventionsgruppe mit einer Monotherapie durch SCBT zur besseren Beurteilung der Wirksamkeit dieser einführen sollen.

### **4.3 Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend kann aufgrund der Limitationen und der Variabilität der Einzelergebnisse keine allgemein gültige Therapieempfehlung durch die hier in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien gefunden werden. Die Kombinationstherapie schnitt jedoch in 7 von 10 Studien mit besseren Ergebnissen ab und erscheint somit als vorteilhaft. Die Kombinationstherapie und die Monotherapie mit CBT schnitten in 2 Studien besser ab als die Monotherapie mit SSRI, und in 2 Studien lieferten sowohl die Kombinationstherapie als auch die jeweiligen Monotherapien mit SSRI oder CBT ähnlich gute Ergebnisse.

Grundsätzlich brachten jedoch alle Interventionen Fortschritte in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik der PatientInnen und eine individuelle Therapie,

angepasst an die spezifischen Bedürfnisse des Individuums, durch den/die Therapeuten/in oder den/die Arzt/Ärztin ist von Vorteil. Die Kombinationstherapie gilt sicherlich als Therapie, die für den Großteil der PatientInnen mit Panikstörung viele Fortschritte mit sich bringt. Prinzipiell sollte jedoch mehr Forschung auf dem Gebiet durchgeführt werden, um die bestmögliche Grundtherapie bereit zu stellen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Margraf J. Lehrbuch der Verhaltenstherapie: Band 2: Störungen-Glossar. 2000.
2. Möller, H. J., Laux, G., & Deister A. Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie. Georg Thieme Verlag. 2009;
3. Riemann F. Grundformen der Angst: Eine tiefenpsychologische Studie. Ernst Reinhardt, GmbH Co Verlag. 2009;39. Aufl.(München).
4. Craske MG, Stein MB. Anxiety. Lancet (London, England). 2017 Dec;388(10063):3048–59.
5. Tölle W. Psychiatrie, Lehrbuch. Springer. 2012;
6. Freud S. Hemmung: Symptom und Angst. Frankfurt: Nikol; 2000. 112 p.
7. Adler, R., Herzog, W., Joraschky, P., Köhle, K., Langewitz, W., ... & Wesiack W. Psychosomatische Medizin. Urban & Fischer. 2011;
8. Gastpar MT, Kasper S, Linden M. Psychiatrie und Psychotherapie. 2., vollständig neu bearbeitete Auflage. Wien. New York: Springer; 2003.
9. Mochcovitch MD, Nardi AE. Selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: a systematic review of placebo-controlled studies. Expert Rev Neurother. 2010 Aug;10(8):1285–93.
10. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
11. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. J Neurosci. 2004;24(3):589–91.
12. Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, Hood SD, Argyropoulos S V, Potokar JP, et al. Serotonin 5-HT1A receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. Br J Psychiatry. 2008;193(3):229–34.
13. Ham B-J, Sung Y, Kim N, Kim SJ, Kim JE, Kim DJ, et al. Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (1 H-MRS) study. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2007;31(2):403–11.
14. Long Z, Medlock C, Dziedzic M, Shin Y-W, Goddard AW, Dydak U. Decreased GABA levels in anterior cingulate cortex/medial prefrontal cortex

- in panic disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013;44:131–5.
15. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, Vasar V, Vanninen E, Tiihonen J. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*. 2004 Dec;132(2):173–81.
  16. Inoue T, Li XB, Abekawa T, Kitaichi Y, Izumi T, Nakagawa S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor reduces conditioned fear through its effect in the amygdala. *Eur J Pharmacol*. 2004 Aug;497(3):311–6.
  17. Deckert J, Weber H, Villmann C, Lonsdorf TB, Richter J, Andreatta M, et al. GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry*. 2017 Feb;
  18. Erhardt A, Czibere L, Roeske D, Lucae S, Unschuld PG, Ripke S, et al. TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry*. 2011 Jun;16(6):647–63.
  19. Genetische Risikofaktoren für Angststörungen entdeckt [Internet]. [cited 2017 Mar 14]. Available from: <http://derstandard.at/2000053049640/Genetische-Risikofaktoren-fuer-Angststoerungen-entdeckt>
  20. No Title [Internet]. [cited 2017 Mar 18]. Available from: <http://dr-elze.com/zwei-faktoren-theorie-mowrer>
  21. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks: evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(10):917–25.
  22. No Title [Internet]. [cited 2017 Mar 17]. Available from: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Agoraphobie>
  23. Kumar S, Malone D. Panic disorder. *BMJ Clin Evid*. 2008;2008.
  24. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. 1993;
  25. Lang T, Helbig-Lang S, Petermann F. Was wirkt in der kognitiven Verhaltenstherapie der Panikstörung mit Agoraphobie? Ein systematisches Review. *Zeitschrift für Psychiatri Psychol und Psychother*. 2009;57(3):161–75.
  26. Rapaport MH, Barrett C. Panic disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2001

- Aug;3(4):295–301.
27. Bandelow B, Baldwin DS, Zwanzger P. Pharmacological treatment of panic disorder. *Mod trends pharmacopsychiatry*. 2013;29:128–43.
  28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2017 Sep 11];6(7):e1000097. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
  29. No Title [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.researchgate.net/home>
  30. No Title [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://scholar.google.at/>
  31. King ALS, Valença AM, de Melo-Neto VL, Freire RC, Mezzasalma MA, Silva AC de O e, et al. Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2011 [cited 2017 Sep 11];129(5):325–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22069132>
  32. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJPJ, Timmerman ME, Mersch PPA, den Boer JA. Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2017 Sep 11];150(2):313–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271300267X>
  33. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PPA, van Hout WJPJ, Visser S, van Dyck R, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 May 15 [cited 2017 Sep 8];71(5):574–86. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10006876>
  34. van Apeldoorn FJ, van Hout WJPJ, Mersch PPA, Huisman M, Slaap BR, Hale WW, 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* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Sep

- 13];117(4):260–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2008.01157.x>
35. Azhar MZ. Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan--implications for management by family doctors. *Med J Malaysia* [Internet]. 2000 Dec [cited 2017 Sep 11];55(4):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11221150>
  36. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* [Internet]. 1997 Mar [cited 2017 Sep 11];47(416):150–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167318>
  37. Koszycki D, Taljaard M, Segal Z, Bradwejn J. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2011 Feb 13 [cited 2017 Sep 8];41(2):373–83. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0033291710000930](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291710000930)
  38. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* [Internet]. 1997 Mar [cited 2017 Sep 8];47(416):150–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167318>
  39. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2000 May 17 [cited 2017 Sep 8];283(19):2529–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815116>
  40. Marchand A, Coutu M-F, Dupuis G, Fleet R, Borgeat F, Todorov C, et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: randomized placebo-controlled trial of four psychosocial treatments combined with imipramine or placebo. *Cogn Behav Ther* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Sep 13];37(3):146–59. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16506070701743120>
  41. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C,

- Sandmann J, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1999 Mar [cited 2017 Sep 13];174:205–12. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448444>
42. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller H-J, Zohar J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312.
  43. Febraro GAR. An investigation into the effectiveness of bibliotherapy and minimal contact interventions in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychol*. 2005 Jun;61(6):763–79.
  44. Carlbring P, Westling BE, Ljungstrand P, Ekselius L, Andersson G. Treatment of panic disorder via the internet: A randomized trial of a self-help program. *Behav Ther* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2017 Dec 10];32(4):751–64. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005789401800198>
  45. Hecker JE, Losee MC, Fritzler BK, Fink CM. Self-directed versus therapist-directed cognitive behavioral treatment for panic disorder. *J Anxiety Disord* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2017 Dec 10];10(4):253–65. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0887618596000102>
  46. Barlow DH, Lehman CL. Advances in the psychosocial treatment of anxiety disorders. Implications for national health care. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Aug;53(8):727–35.
  47. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1994 Jun [cited 2017 Sep 8];164(6):759–69. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7952982>
  48. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1999 Dec [cited 2017 Sep 13];60(12):831–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665629>

49. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1993 Jan [cited 2017 Sep 8];50(1):44–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8422221>
50. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):493–505.