

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor Prof. Dr. Dieter Naber

„Kohlendioxid-induzierte Panikattacken bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) und Patienten mit Panikstörung“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

vorgelegt von:

Jasmine Safieh Daneshi
aus Hamburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät am: 18.12.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Michael Kellner

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Klaus Wiedemann

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Bernd Löwe

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Definition der Posttraumatischen Belastungsstörung	7
1.2 Definition der Panikstörung.....	10
1.3 Ein Modell der Panikstörung: Die Falscher Erstickungsalarm-Theorie von Klein (1993)	13
1.4 Die nosologische Einordnung der PTBS.....	14
1.5 Einsatz von Panikogenen bei PTBS	15
1.6 CO ₂ bei PTBS	18
1.7 Hypothesen und Fragestellung.....	18
2. Methodik und Materialien	20
2.1 Ethikkommission und Datenschutz	20
2.2 Patienten und Kontrollprobanden	20
2.3 Voruntersuchung	21
2.3.1 Der Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen (FDS)	22
2.3.2 Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS).....	22
2.3.3 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).....	23
2.3.4 Liebowitz-Soziale-Angst-Skala (LSAS).....	24
2.3.5 Beck-Depressions-Inventar (BDI)	24
2.3.6 Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)	25
2.4 Hauptuntersuchung	26
2.4.1 Acute Panic Inventory (API).....	28
2.4.2 Panic Symptom Scale (PSS)	29
2.4.3 Visuelle Analog-Skala (VAS) für „Angst“, „Anspannung“ und „Entspannung“..	29
2.4.4 Acute Dissociation Inventory (ADI)	30
2.4.5 PTSD Symptom Skala	30
2.4.6 Flashback Questionnaire	30
2.5 Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Soziodemografische Variablen	32
3.2 Veränderung des Acute Panic Inventory (API)	33

3.3 Veränderungen von Panic Symptom Scale (PSS), Acute Dissociation Inventory (ADI) und Visueller Analog-Skala für Angst (VAS)	34
3.4 Unterschiede in Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen (FDS), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Liebowitz Soziale-Angst-Skala (LSAS) und Beck-Depressionsinventar (BDI) zwischen den drei Gruppen Kontrollen, PTBS und PD..	37
3.5 CO ₂ -induzierte posttraumatische Flashbacks bei Patienten mit einer PTBS.....	40
3.6 Zusätzliche Analysen mit den Prä-Werten von API, PSS, ADI und VAS als Kovariate	41
4. Diskussion	42
5. Zusammenfassung und Perspektiven	48
6. Abkürzungsverzeichnis	49
7. Abbildungsverzeichnis	52
8. Tabellenverzeichnis.....	53
9. Literaturverzeichnis.....	54
10. Danksagung	62
11. Lebenslauf.....	63
12. Eidesstattliche Erklärung.....	65

1. Einleitung

Panikattacken sind durch somatische, emotionale, kognitive und behaviorale Symptome charakterisiert und können als eine prototypische Erscheinungsform von Angst angesehen werden. Sie treten plötzlich, unerwartet und ohne ersichtlichen äußeren Auslöser auf. Neben Symptomen wie Tachykardie, Schweißausbrüchen, Schwindel, Übelkeit und Entfremdungsgefühlen spielt die Hyperventilation verbunden mit Dyspnoe und Erstickungsgefühlen bei Panikattacken eine zentrale Rolle. Patienten mit einer Panikstörung (PD; englisch: Panic Disorder) leiden unter wiederkehrenden Panikattacken und zeigten einen signifikant niedrigeren endexpiratorischen CO₂-Partialdruck in Ruhe als Patienten mit einer generalisierten Angststörung sowie einen erniedrigten arteriellen CO₂-Partialdruck in der Posthyperventilationsphase als Indiz für eine prolongierte Hyperventilation nach abgelaufener Panikattacke (Rapee 1986, Gorman et al. 1988). Ausgehend von der Beobachtung, dass die Hyperventilation bei Panikattacken eine zentrale Rolle spielt, formulierte Klein (1993) hierfür ein Erklärungsmodell, die „false suffocation alarm theory“, welche von einer erhöhten CO₂-Hypersensitivität bei Patienten mit einer PD ausgeht. Demzufolge verursachen Spontanentladungen von zentralen CO₂-Chemorezeptoren im Hirnstamm mit erniedrigter Reizschwelle sowohl eine Hyperventilation als auch eine Dyspnoe. Im Verlauf entwickelt der Patient dann einen Adaptionsmechanismus in Form einer chronischen Hyperventilation, mit dem Ziel, einen möglichst niedrigen CO₂-Partialdruck zu erreichen (Papp et al. 1993). Diese Theorie wurde durch die Beobachtung von CO₂-induzierten Panikattacken durch Einatmen eines Gasgemisches mit einem erhöhten CO₂-Anteil bei Patienten mit einer PD gestärkt. Auch geht man davon aus, dass Panikattacken bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) vorkommen. Eine PTBS kann sich nach schweren traumatischen Lebensereignissen entwickeln und ist klinisch charakterisiert durch anhaltende Wiedererinnerungen mit sich aufdrängenden Gedanken, Flashbacks, Alpträumen, vielfältigem Vermeidungsverhalten bei trauma-assoziierten Stimuli und einer anhaltenden vegetativen Übererregung wie Schlaf- und Konzentrationsstörungen und vermehrter Schreckhaftigkeit. Panikattacken und Flashbacks weisen Ähnlichkeiten in ihrem klinischen Erscheinungsbild auf, auch werden Gemeinsamkeiten in der Entstehung durch neurobiologische Mechanismen diskutiert (Kellner und Yehuda 1999). Die experimentelle Erzeugung von

Panikattacken ist hierbei eine gute Möglichkeit, die bei der Posttraumatischen Belastungsstörung wiederkehrenden Angstzustände, Flashbacks und Übererregbarkeit besser zu verstehen und sie mit denen von Panikpatienten zu vergleichen. Verschiedene Studien mit experimenteller Panikprovokation bei Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung wurden bisher mit den Panikogenen Yohimbin (Southwick et al. 1993, 1997), CCK-4 (Kellner et al. 1998, 2000), Fenfluramin (Davis et al. 1999, Schweitzer et al. 2004), Laktat (Jensen et al. 1997, 1998, Rainey et al. 1987), m-CPP (Southwick et al. 1997), Flumazenil (Randall et al. 1995, Coupland et al. 1997) und Isoproterenol (Rainey et al. 1987) durchgeführt. Bislang existierten noch keine positiven Ergebnisse zu einer Panikprovokation durch CO₂-Inhalation, welche Hinweise auf eine erhöhte CO₂-Chemorezeptorensensitivität ergaben und damit Hinweise auf die Pathophysiologie dieser Erkrankung und ihrer Symptome bieten könnten, besonders bei der Entstehung von Angstgefühlen und der Triggerung von Flashbacks oder auch von anderen dissoziativen Symptomen.

1.1 Definition der Posttraumatischen Belastungsstörung

Die aktuell gültige Definition der PTBS wird im DSM-IV-TR (APA, 1994) wie folgt angegeben (s. Tab. 1), wobei sechs Kriterien unterschieden werden. Das erste Kriterium beinhaltet das Erleben eines traumatischen Ereignisses (s. Tab. 1, Kriterium A) und nachfolgend werden die posttraumatischen Symptome beschrieben (s. Tab. 1, Kriterium B-F).

Tabelle 1: Definition der PTBS im DSM-IV (APA 1994)

A Die Person wurde mit einem traumatischen Ereignis konfrontiert, bei dem die beiden folgenden Kriterien vorhanden waren:

1. Die Person erlebte, beobachtete oder war mit einem oder mehreren Erlebnissen konfrontiert, die tatsächlichen oder drohenden Tod oder ernsthafte Verletzungen oder eine Gefahr der körperlichen Unversehrtheit der eigenen Person oder anderer Personen beinhalten.
2. Die Reaktion der Person umfasste intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen.

B Das traumatische Ereignis wird beharrlich auf mindestens eine der folgenden Weisen wiedererlebt:

3. wiederkehrende und eindringliche belastende Erinnerungen an das Ereignis, die Bilder, Gedanken oder Wahrnehmungen umfassen können;
4. wiederkehrende, belastende Träume von dem Ereignis;
5. Handeln oder Fühlen, als ob das traumatische Ereignis wiederkehrt (beinhaltet das Gefühl, das Ereignis wiederzuerleben, Illusionen, Halluzinationen und dissoziative Flashback-Episoden, einschließlich solcher, die beim Aufwachen oder bei Intoxikationen auftreten);
6. intensive psychische Belastung bei der Konfrontation mit internalen oder externalen Hinweisreizen, die einen Aspekt des traumatischen Ereignisses symbolisieren oder Aspekte desselben erinnern;
7. körperliche Reaktionen bei der Konfrontation mit internalen oder externalen Hinweisreizen, die einen Aspekt des traumatischen Ereignisses symbolisieren oder Aspekte desselben erinnern.

C Anhaltende Vermeidung von Reizen, die mit dem Trauma verbunden sind, oder eine Abflachung der allgemeinen Reagibilität (vor dem Trauma nicht vorhanden).

Mindestens drei der folgenden Symptome liegen vor:

8. bewusstes Vermeiden von Gedanken, Gefühlen oder Gesprächen, die mit dem Trauma in Verbindung stehen;
9. bewusstes Vermeiden von Aktivitäten, Orten oder Menschen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen;
10. Unfähigkeit, einen wichtigen Aspekt des Traumas zu erinnern;
11. deutlich vermindertes Interesse oder verminderte Teilnahme an wichtigen Aktivitäten;
12. Gefühl der Losgelöstheit oder Entfremdung von anderen;
13. eingeschränkte Bandbreite des Affekts (z.B. Unfähigkeit, zärtliche Gefühle zu empfinden);

14. Gefühl einer eingeschränkten Zukunft (z.B. erwartet nicht, Karriere, Ehe, Kinder oder normal langes Leben zu haben).

D Anhaltende Symptome erhöhten Arousals (vor dem Trauma nicht vorhanden).

Mindestens zwei der folgenden Symptome liegen vor:

15. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen;

16. Reizbarkeit oder Wutausbrüche;

17. Konzentrationsschwierigkeiten;

18. übermäßige Wachsamkeit (Hypervigilanz);

19. übertriebene Schreckreaktion.

E Das Störungsbild (Symptome unter Kriterium B, C und D) dauert länger als einen Monat.

F Das Störungsbild verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

Nach der ICD-10 entsteht die PTBS als eine verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde. Die Störung beginnt in der Regel einige Wochen bis Monate nach dem traumatischen Ereignis (ICD-10, Dilling et al. 2006).

Während die ICD-10 z.B. einen großen Spielraum lässt hinsichtlich der Einschätzung, was als Trauma verstanden wird, gibt das DSM-IV wesentlich klarere Leitlinien vor. Die Definition des Traumabegriffes, wie er im DSM-IV vorgenommen wird, bezieht sich nicht nur auf Personen, die direkt von Tod oder schwerer Verletzung betroffen waren, sondern schließt auch Personen ein, die Todesfälle oder schwere Verletzungen bei anderen erlebt haben. In der ICD-10 setzt eine „bildhafte“ PTBS innerhalb von sechs Monaten nach dem Trauma ein, danach ist die Diagnose „noch“ möglich, hingegen kann im DSM-IV eine PTBS auch verzögert auftreten und der psychische Zustand muss mindestens über einen Monat beeinträchtigt sein. ICD-10 gibt keine Mindestdauer an. Nach dem DSM-IV müssen aus allen drei Bereichen (Intrusion, Vermeidung und Hyperarousal) Symptome bestehen, nach der ICD-10 müssen für das Bestehen einer PTBS wiederholte Erinnerungen oder Wiederinszenierungen des Erlebnisses im Gedächtnis, in Tagträumen oder Träumen vorkommen. Angst als Symptom ist kein Bestandteil der ICD-10, im DSM-IV ist sie besonders auffällig durch die Formulierung „intensiver Furcht“ als externe Ursache. Das DSM-IV bietet eine Unterscheidung in akute und chronische PTBS. Dauern die Symptome einer PTBS länger als drei Monate, wird sie als chronisch definiert.

Die Auswirkungen von Traumata hängen auch von deren Qualität sowie ihrem Charakter zusammen. Terr 1989 unterschied zwei verschiedene Typen:

1. Traumata Typ I sind von kurzer Dauer und finden einmalig statt. Gekennzeichnet ist dieser Typ durch eine akute, plötzliche und überraschende Lebensgefahr (z.B. Naturkatastrophen, Unfälle und Gewalttaten).
2. Traumata Typ II dauern länger an und geschehen mehrfach. Sie setzen sich aus Serien verschiedener traumatischer Einzelerfahrungen von geringer Voraussagbarkeit zusammen (z.B. sexuelle und körperliche Gewalt, Kriegsgefangenschaft und Geiselhaft).

Bei bis zu 90% der PTBS-Patienten finden sich komorbide Störungen, häufig mit Substanz- (Benzodiazepine) und Alkoholmissbrauch, Depressionen, Dysthymie und Angststörungen (Ramsay et al. 1993, Silove et al. 1997, de Girolamo und McFarlane 1997). Auch somatoforme Störungen, psychotische Störungen und Persönlichkeitsstörungen sind oft vorzufinden (Kapfhammer 2000). Zudem können auch immer öfter Schmerzstörungen bestehen (Liedl 2008).

Die Daten zur Prävalenz der PTBS zeigen, dass die PTBS keine seltene Störung ist. Zurzeit wird für die PTBS von einer Lebenszeitprävalenz von 7-8% in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen (DSM-IV-TR, Saß et al. 2003), wobei Frauen in einem Verhältnis von 2:1 häufiger als Männer betroffen sind. Bei Männern liegt die Lebenszeitprävalenz bei 5%, bei Frauen bei 10% (Kessler et al. 1995).

Die Art des belastenden Ereignisses gibt unter anderem die Häufigkeit an, mit der eine betroffene Person infolge eines Traumas eine PTBS entwickelt. Beispielsweise leiden vermutlich 80% der Opfer einer Vergewaltigung unter einer PTBS (Javidi und Yadollahie 2012). Nach Naturkatastrophen liegt die Wahrscheinlichkeit einer PTBS bei etwa 5%, nach Unfällen jeglicher Art bei ungefähr 8% und bei Kriegseinsätzen bei ca. 39%. Dabei besteht die Symptomatik bei Frauen durchschnittlich vier Jahre, bei Männern ein Jahr (Kessler et al. 1995). Die Dauer einer PTBS kann sehr stark variieren.

1.2 Definition der Panikstörung

Nach DSM-IV (APA 1994) wird die PD wie folgt definiert (s. Tab. 2):

Tabelle 2: Diagnosekriterien für PD mit/ohne Agoraphobie nach DSM-IV

- A. Sowohl (1) als auch (2)
- (1) wiederkehrende unerwartete Panikattacken
- (2) bei mindestens einer der Attacken folgte mindestens ein Monat mit mindestens einem der nachfolgend genannten Symptome:
- (a) Anhaltende Besorgnis über das Auftreten weiterer Panikattacken
- (b) Sorgen über die Bedeutung der Attacke oder ihre Konsequenzen (z. B. die Kontrolle zu verlieren, einen Herzinfarkt zu erleiden, verrückt zu werden)
- (c) deutliche Verhaltensänderung infolge der Attacken.
- B. Es liegt eine/keine Agoraphobie vor.
- C. Die Panikattacken gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hyperthyreose) zurück.
- D. Die Panikattacken werden nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt, wie z.B. Soziale Phobie (Panikattacken nur bei Konfrontation mit spezifischer phobischer Situation), Zwangsstörung (Panikattacken nur bei Konfrontation mit Schmutz bei zwanghafter Angst vor Kontamination), Posttraumatische Belastungsstörung (Panikattacken nur als Reaktion auf Reize, die mit einer schweren, belastenden Situation assoziiert sind) oder Störung mit Trennungsangst (Panikattacken als Reaktion auf die Abwesenheit von zu Hause oder engen Angehörigen).

Nach ICD-10 gehört die PD (episodisch paroxysmale Angst) zur Gruppe der Angststörungen. Sie ist durch das wiederholte Auftreten anfallsartiger Angstzustände (Panikattacken) charakterisiert, die sich nicht auf spezifische Situationen, Gegenstände oder Tiere beziehen und die für den Betroffenen oft völlig unerwartet auftreten (unwillkürlich). Für den Betroffenen besteht eine reale Gefahr und eine extreme Bedrohung der Gesundheit. Der Körper bereitet sich mit erhöhter Adrenalin-Ausschüttung blitzschnell auf eine Kampf-/Fluchtreaktion vor.

Während einer Panikattacke erlebt der Patient ein intensives Angstgefühl mit zahlreichen körperlichen Symptomen. Charakteristisches Symptom einer PD sind rezidivierend auftretende Panikattacken, oft begleitet von Todesangst, die sich nicht auf äußere Stimuli oder reale Gefahr zurückführen lassen mit Zittern, Herzrasen, Übelkeit, Schwindel, Schweißausbrüchen, Schwächegefühl, Taubheitsgefühlen, Hitzegefühl, Kälteschauer, Atemnot und Globusgefühl. Die körperlichen Symptome können sich bis zu einer Hyperventilationstetanie zuspitzen. Viele Patienten berichten zudem von einer Entfremdung ihrer eigenen Umgebung und erleben sie als unwirklich (Derealisation). Auch kognitive Symptome können charakteristisch sein, wie befürchteter Kontrollverlust oder angenommene katastrophale Konsequenzen, z.B. die Befürchtung, „gleich“ einen Herzinfarkt zu bekommen, „verrückt“ zu werden oder „auszuflippen“. Oft liegt keinerlei pathologischer Befund bei der körperlichen Diagnostik vor, trotz häufiger Inanspruchnahme von Notdiensten oder Klinikambulanzen.

Panikattacken dauern unterschiedlich lange (durchschnittlich 30 Minuten), wobei meistens das Angstmaximum in wenigen Minuten erreicht wird. Die Symptomatik kann auch mehrere Stunden andauern. In der Regel aber bessern sich die Symptome analog zum Adrenalinabbau nach etwa 15-20 min.

Die Frequenz der Panikattacken ist sehr variabel. Täglich können mehrere Panikattacken auftreten, es können aber auch symptomfreie Intervalle über Monate bestehen. Im Vordergrund steht so dann bei vielen Betroffenen die Erwartungsangst, jederzeit wieder eine Panikattacke zu erleiden.

Erst wenn mehrere Panikattacken im Monat auftreten und sich vermehrt eine „Angst vor der Angst“ (Erwartungsangst) entwickelt, diese über einen längeren Zeitraum anhält (mindestens 1 Monat) und zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führt, spricht man gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO, ICD-10) von einer PD.

Nach DSM-IV ist eine Panikattacke eine klar abgrenzbare Episode intensiver Angst und von Unbehagen, bei der mindestens 4 der nachfolgend genannten Symptome abrupt auftreten und innerhalb von 10 Minuten einen Höhepunkt erreichen (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Kriterien einer Panikattacke nach DSM-IV (APA, 1994)

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

Sehr häufig besteht eine Komorbidität mit depressiven Syndromen, aber auch mit Suchterkrankungen, Substanzmissbrauch und Persönlichkeitsstörungen. Angststörungen bei Personen mit schwerer Agoraphobie werden auch beschrieben. 15-30% der Personen mit einer PD wurden komorbide Soziale Phobien und Generalisierte Angststörung zugeschrieben, 2-20% Spezifische Phobien und bei bis zu 10% bestand eine Zwangsstörung. Bei 2-10% war eine komorbide PTBS vorhanden (DSM-IV-TR, Saß et al. 2003). Zu den häufigsten komorbiden Störungen gehören Affektive Störungen (Delay et al. 1981, Barlow et al. 1986) und Substanzabhängigkeit (Medikamente ca. 28,6% und Alkohol ca. 50%; Wittchen 1991).

Isolierte Panikanfälle sind relativ häufig. Sie kommen bei ca. 15-30% der Allgemeinbevölkerung mindestens einmal im Leben vor. Die Lebenszeitprävalenz beträgt hier 1-2%. Auch der PD unterliegen Frauen doppelt so häufig wie Männer. Das Krankheitsbild beginnt meist im jungen Erwachsenenalter zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (Perkonigg und Wittchen 1995). Eine Erstmanifestation vor der Pubertät und nach dem 40. Lebensjahr ist hier selten. Die Komorbidität der Panikpatienten mit anderen psychischen Störungen ist hoch. Am häufigsten treten

andere Angststörungen, Depressionen und Substanzabhängigkeit bzw. –missbrauch auf (Kessler et al. 2006).

1.3 Ein Modell der Panikstörung: Die Falscher Erstickungsalarm-Theorie von Klein (1993)

Donald Klein schlug ein Panikmodell vor, das auf der CO₂-Hypersensibilitätstheorie basiert (vgl. z.B. Papp et al. 1989). Diese Theorie ging davon aus, dass Panikpatienten eine niedrigere physiologische Schwelle haben, um eine erhöhte CO₂-Konzentration im Blut zu entdecken. Die Überempfindlichkeit der Chemorezeptoren für CO₂ führt dadurch zu einem Gefühl von Atemnot. Dadurch ließe sich erklären, warum bei Panikpatienten selbst kleinste Veränderungen der CO₂-Konzentration einen Erstickungsalarm auslösen können und zu einer Panikattacke führen. Die Patienten versuchen mit verstärkter Ventilation (oder Hyperventilation, die den pCO₂-Gehalt auf unter 30 mmHg absenkt) dem Ganzen entgegenzuwirken und erleben sodann Panikzustände (von Leupoldt 2007).

Ziemann et al. 2009 fanden heraus, dass Säure-sensible Ionenkanäle in der Amygdala, bedeutsame Chemosensoren für Hyperkapnie, unter anderem an Angstreaktionen beteiligt sein können. Wahrgenommene Gefahrenreize nach Bandelow 2001 und Gorman et al. 2000, 2001 gelangen über den Thalamus sowie über primär und sekundär sensorische Rindenfelder des Cortex zur Amygdala und zum Hippocampus. Möglicherweise spielt das noradrenerge System, besonders der Locus coeruleus, hier eine wichtige Rolle (Bailey et al. 2003). Auch kann durch Inhalation des CO₂ die cerebrale pH-Homöostase verändert werden, sodass Emotionen geprägt von Atemlosigkeit bis zur Panikattacke provoziert werden und die Katastrophen-Missinterpretation einer Erstickungsgefahr bei Patienten mit einer Angststörung ausgelöst wird (Rassovsky et al. 2006, Colasanti et al. 2008).

Gesunde Menschen hätten solche alarmierenden Reaktionen im Körper nur dann, wenn eine reale Erstickungsgefahr bestünde. Bei Panikpatienten sei dieses Alarmsystem hypersensibel, daher interpretiere es bestimmte, harmlose interne Reize wie kleine Entzündungen innerer Organe oder externe Reize wie große Menschenmassen als mögliche Erstickungsgefahr, was zu einer falschen Aktivierung des Alarmsystems führe („false suffocation alarm theory“). Der Eindruck der

Atemlosigkeit, der durch einen schnellen Anstieg der CO₂-Konzentration oder eine chronisch gesenkte Erstickungsschwelle hervorgerufen werde, führe zur Stimulation der Atmung und zur Hyperventilation, welche wiederum zu Schwindel und Parästhesien führe. Andere Paniksymptome resultierten aus Aktivierung des autonomen sympathischen Nervensystems.

Klein unterschied in seiner Theorie zwischen zwei Hauptgruppen von Angstpatienten. Die erste Gruppe bestehe aus Patienten mit Panik im eigentlichen Sinne, die stark mit Panikattacken auf Laktatinfusion und CO₂ reagieren. Diese Patienten geben Atemnot als dominierendes Symptom an und seien besonders charakteristisch für die PD, da die Betroffenen in besonderem Maße sensibel für physiologische wie psychologische Induktionen von Panikattacken seien. Nach Klein hyperventilieren diese Patienten häufig chronisch, was wiederum zu einer Absenkung der Schwelle für Erstickungsalarm als kompensatorische Folge führe. Laut Klein fällt die Mehrzahl von Patienten mit einer Agoraphobie in diese Kategorie. Die andere Gruppe von Angstpatienten sei charakterisiert durch sporadische Panikattacken mit Tachykardien, Zittern und Schwitzen als Hauptsymptom. Diese Patienten hatten eine erhöhte Sensibilität gegenüber Laktat. Bei diesen Patienten werden nach Klein die sporadischen Panikattacken durch die Aktivierung der „Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse“ ausgelöst, die Erstickungsschwelle sei jedoch unverändert.

1.4 Die nosologische Einordnung der PTBS

Die nosologische Einordnung der PTBS ist umstritten. Während die ICD-10 trotz vordergründig deskriptivem Verständnis die PTBS psychodynamisch, also als Anpassungsstörung versteht, begreift das DSM-IV sie als Angststörung. Einige Experten betrachten die PTBS als Gedächtnisstörung oder Dissoziative Störung. Traumata können zu extremem Erinnerungsvermögen (Hypermnesie in Form von Intrusionen) oder aber zu extremem Vergessen (Hypomnesien bis zu Amnesien) führen. Beide gegensätzlichen Phänomene können bei ein und derselben Person koexistieren (van der Kolk 1996).

Als Reaktion auf überwältigende bedrohliche Situationen machen sich häufig Dissoziationen bei der PTBS bemerkbar. Dies äußert sich z.B. durch

Depersonalisation und Derealisation. So wurden dissoziative Subtypen der PTBS beschrieben (Lanius et al. 2010, 2012) und von dem häufiger vorhandenen „nicht dissoziativen“ Subtyp unterschieden (Lanius et al. 2010).

Der Einsatz von Panikogenen kann bei der nosologischen Einordnung der PTBS als Angsterkrankung helfen. Die experimentelle Erzeugung von Panikattacken ist hierbei eine gute Möglichkeit, die bei der PTBS wiederkehrenden Angstzustände, Flashbacks und Überregbarkeit besser zu charakterisieren und sie mit denen von Panikpatienten zu vergleichen.

1.5 Einsatz von Panikogenen bei PTBS

Obwohl die PTBS ein eigenes Symptombild darstellt und nach ICD-10 nicht zu den Angststörungen gehört, konnten sich viele Gemeinsamkeiten zur PD herausstellen, da PTBS oft mit ausgeprägten Ängsten einhergeht. Bei 80% der PTBS-Patienten treten Panikattacken auf. Panikattacken und Flashbacks ähneln sich in ihrem klinischen Erscheinungsbild und es werden gemeinsame neurobiologische Mechanismen für ihre Entstehung diskutiert (Kellner und Yehuda 1999).

Bisher wurden verschiedene Studien mit experimentellen Panikprovokationen durchgeführt (s. Tab. 4).

Symptomprovokation der PTBS mittels Panikogenen hat besondere Bedeutung für das Verstehen von pathophysiologischen Phänomenen und kann neue Aspekte zur Neurobiologie dieser Störung bieten. Ebenso können sich damit neue therapeutische Ansätze und Strategien herausbilden, um das Behandlungsspektrum der PTBS zu erweitern. Nicht nur Panikzustände sind durch Panikogene auszulösen, sondern auch Flashbacks und andere dissoziative Symptome (Muhtz et al. 2012).

Tabelle 4: Experimentelle Panikprovokation bei PTBS

Panikogen	Autoren	Reaktion
Laktat	Rainey et al. 1987	Panik + Flashbacks +
	Jensen et al. 1997, 1998	Panik + Flashbacks +
CCK-4	Kellner et al. 1998	Panik + Flashbacks +
	Kellner et al. 2000	Panik + Flashbacks -
Yohimbin	Southwick et al. 1993, 1997, 1999	Panik + Flashbacks +
	Bremner et al. 1997	Panik + Flashback +
m-CPP	Southwick et al. 1997	Panik + Flashback +
Flumazenil	Coupland et al. 1997	Panik (+) Flashback (-)
	Randall et al. 1995	Panik - Flashbacks -
Isoproterenol	Rainey et al. 1987	Panik (+) Flashbacks (+)
Fenfluramin	Davis et al. 1999	nicht evaluiert
	Schweitzer et al. 2004	nicht evaluiert
CO ₂	Talesnik et al. 2007	Panik - Flashbacks -

Die hier aufgeführten Panikogene sind etablierte Substanzen bei der experimentellen Panikprovokation von PD. Viele davon lösen bei PTBS sowohl Panikattacken als auch Flashbacks aus. Laktat, welches eine vielseitige Funktion für den menschlichen Organismus besitzt und das physiologische Erregungssystem stimuliert, löst bei Menschen mit PTBS Flashbacks und Panikattacken aus. Bereits Pitts and McClure 1967 beschrieben Laktat-induzierte Panikattacken bei Patienten mit einer Angstneurose, jedoch nicht bei gesunden Individuen. In der Studie von Rainey et al. 2007 reagierten sechs von sieben Patienten mit einer PTBS mit einer Panikattacke und alle sieben Patienten mit Flashbacks. Alle Patienten hatten eine komorbide PD. Das Studiendesign war randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind. Jensen et al. 1997, 1998 zeigten in ihrer offenen Studie, dass fünf von sieben Patienten mit einer Panikattacke reagierten und vier mit Flashbacks. Die sieben PTBS-Patienten wurden mit sieben Patienten mit einer PD und sieben gesunden Kontrollprobanden verglichen.

Das Yohimbin, ein Indolalkaloid, das aus der Rinde und den Blättern des Yohimbe-Baums gewonnen wird, das die Freisetzung von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus stimuliert, konnte nach Injektion bei Vietnam-Veteranen mit PTBS Flashbacks und Panikattacken induzieren. Yohimbin passiert die Blut-Hirn-Schranke. Bremner et al. 1997 zeigten in ihrer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie, dass sechs von zehn Patienten mit einer PTBS eine Panikreaktion aufwiesen und drei von zehn mit Flashbacks reagierten. In dieser Versuchsreihe waren drei Patienten mit einer schweren depressiven Episode komorbid, ein Patient mit einer Dysthymia, drei mit einer PD mit Agoraphobie und ein Patient mit einer isolierten Agoraphobie. Des Weiteren waren zwei Patienten komorbid mit einer Soziophobie, zwei mit einer Zwangsstörung, ein Patient mit einer nicht näher bezeichneten Phobie, ein Patient mit einer nicht näher bezeichneten Psychose und ein Patient mit einem Alkohol- und ein Patient mit einem Substanzkonsum. Bei Southwick et al. 1993 und 1997 reagierten durch Yohimbin-Injektion 14 von 20 und elf von 26 Patienten mit einer PTBS mit einer Panikattacke, in beiden Studien wiesen acht Patienten Flashbacks auf. Das Studiendesign war hier beide Male randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert. Southwick et al. 1993 verglichen die 20 PTBS-Patienten mit 18 gesunden Kontrollprobanden. Neun Patienten waren komorbid mit einer PD, acht mit einer schweren depressiven Episode. Southwick et al. 1997 benutzten hingegen nicht nur das Yohimbin, sondern verglichen es auch gleichzeitig mit Injektionen von Meta-Chlorphenyl-Piperazin (m-CPP) und mit einem Placebo und zogen 14 gesunde Kontrollprobanden zu der Studie hinzu. M-CPP ist ein Derivat des Piperazins. Es interagiert mit 5-HAT-Transporter und anderen Rezeptor-Subtypen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}). Es taucht wegen seiner psychoaktiven Wirkung oft als Inhaltsstoff von Partydrogen (v.a. in Ecstasy) auf. Bei Injektion dieses Stoffes antworteten acht Patienten mit einer Panikattacke und sieben mit Flashbacks. Hier waren 15 Patienten komorbid mit einer schweren depressiven Episode und sechs mit einer PD.

Das Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) ist ein gastrointestinales Peptid-Hormon aus der Gastrin-Familie und ein wichtiger Neurotransmitter, welches dosisabhängig experimentell kurze Panikattacken bei Patienten mit einer PD auslösen kann und in kleineren Mengen vermutlich durch Bindung an CCK-B-Rezeptoren im Hirnstamm bindet (Bradwejn 1993, 1994). In einer placebo-kontrollierten Studie reagierte spontan ein Patient mit einer PTBS mit Panik und Flashbacks (Kellner et al. 1998). In

einer später randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie zeigten sieben von acht Patienten eine Panikattacke, einer erlebte einen Flashback.

Flumazenil, ein Imidazobenzodiazepin-Derivat und kompetitiver Benzodiazepin-Antagonist, wies kaum eine panikogene Wirkung auf (Randall et al. 1995, Coupland et al. 1997).

1.6 CO₂ bei PTBS

Wie bereits erwähnt haben viele Panikogene auch eine panikogene Wirkung bei PTBS-Patienten neben dissoziativen Symptomen und Flashbacks. In der bislang einzigen Studie, die den Effekt einer CO₂-Inhalation bei PTBS-Patienten untersucht hat, konnten Talesnik et al. 2007 keinerlei panikogene Eigenschaften nach einem einzigen Inhalationszug von 35%igem CO₂-angereicherterem Gasgemisch nachweisen. In dieser Studie wurden 13 Männer und 7 Frauen (Durchschnittsalter 34,2 Jahre) ohne weitere psychiatrische Komorbidität untersucht, die Substanz- und medikamentennaiv waren. Vor und nach der CO₂-Insufflation wurden die Patienten auf PTBS- und Angst-spezifische Symptome hin untersucht und abgeschätzt, ob sie mit einer Panikattacke reagieren würden. Diese Ergebnisse wurden mit denen der 39 gesunden Probanden und denen der 17 Patienten mit einer PD verglichen. PTBS-spezifische Symptome machten sich unter CO₂-Inhalation nicht bemerkbar. Zwei der PTBS-Patienten entwickelten eine Panikattacke. Die Patienten mit einer PTBS unterschieden sich nicht relevant in PTBS- und Panik-spezifischen Symptomen von den gesunden 39 Kontrollprobanden und auch nicht von den 17 Patienten mit einer diagnostizierten PD.

1.7 Hypothesen und Fragestellung

Durch eine Untersuchung von Panikprovokationen bei PTBS-Patienten könnten sich Hinweise ergeben, ob eine erhöhte CO₂-Chemorezeptorsensitivität eine Rolle in der Pathophysiologie dieser Erkrankung und ihrer Symptome spielen könnte, insbesondere bei der Entstehung von Angstgefühlen und der Triggerung von Flashbacks oder auch von anderen dissoziativen Symptomen.

Es sollte geklärt werden, ob bei der Panikprovokation durch Inhalation von einem Reingasgemisch mit 35%igem CO₂ und 65%igem O₂ bei Patienten mit einer chronischen PTBS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden

1. zu einer vermehrten kurzfristigen Angst- und Panikreaktionen kommt ähnlich wie bei den Patienten mit einer PD (daher sollen auch Patienten mit einer Panikstörung untersucht werden),
2. Flashbacks provoziert werden könnten,
3. andere dissoziative Symptome auftreten,
4. sich die durch CO₂-Insufflation ausgelösten Angst- und Paniksymptome sowie möglicherweise auftretenden dissoziativen Symptome von denen bei Patienten mit einer PD unterscheiden.

Möglicherweise könnten dissoziative Phänomene die Panik- und Angstgefühle abmildern bzw. die Induktion von Flashbacks verhindern, wie bereits eine Studie mit dem Panikogen CCK-4 (Kellner et al. 2000) zeigen konnte. Deshalb sollte dissoziatives Erleben in dieser Studie miteingefasst werden und gleichzeitig überprüft werden, ob durch Panikprovokation über Stimulierung der CO₂-Chemorezeptoren Flashbacks möglicherweise induziert werden konnten.

Zusätzliche Fragestellungen waren,

- ob es in FDS, CTQ, LSAS oder BDI signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen gibt und
- ob die Änderung der PTSD-Symptom Scale durch das CO₂ in der PTBS-Gruppe (jeweils vor und nach Inhalation) signifikant ist.

2. Methodik und Materialien

In diesem Abschnitt wird die Rekrutierung der untersuchten Probanden beschrieben und es werden die verwendeten Untersuchungsverfahren sowie der Untersuchungsablauf dargestellt.

2.1 Ethikkommission und Datenschutz

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg begutachtet und genehmigt. Alle Probanden unterschrieben nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden alle Teilnehmer kodiert und blieben damit pseudonymisiert. Versicherungsschutz gegen etwaige Risiken war allen Teilnehmern gegeben.

2.2 Patienten und Kontrollprobanden

Es wurden 10 PTBS-Patienten und 8 Panik-Patienten zwischen 18-65 Jahren für die Untersuchung rekrutiert. Zusätzlich wurden 10 Vergleichspersonen rekrutiert, die den PTBS-Patienten bzgl. Alter (± 3 Jahre) und Geschlecht vergleichbar waren. Ausschlusskriterien bei den PTBS-Patienten und Patienten mit einer PD waren akute Suizidalität, psychotische Störungen, organische Störungen, Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit während der letzten 3 Monate und eine Medikationseinnahme während der letzten 14 Tage; ebenso eine Komorbidität mit PD der PTBS-Gruppe und eine Komorbidität mit PTBS der Gruppe der PD. Ausschlusskriterien der gesunden Probanden waren sämtliche psychiatrische Störungen (nach DSM-IV), sporadische Panikattacken in der Vorgeschichte und eine positive Familienanamnese von Angst- und depressiven Störungen.

Für alle Beteiligten galt es, keinerlei kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich cerebraler Vorerkrankungen oder familiärer cerebraler Vorbelastungen (z.B. Aneurysmen), klinisch relevante Auffälligkeiten beim Labor-Screening sowie Ruheblutdruckwerte >160 mmHg systolisch und >100 mmHg diastolisch oder Pulswerte $<60/>100$ /min, Schwangerschaft oder Epilepsie vorzuweisen. Alle

Teilnehmer durften weder unter medikamentöser Therapie, noch unter einem positiven Drogen-Screening stehen. Lungenerkrankungen wurden außer durch die körperliche Untersuchung und die Anamnese mittels einer spirometrischen Untersuchung (Handspirometeruntersuchung) vor Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patienten und Probanden konnten jederzeit ihre Zusage zur Teilnahme an der Studie zurückziehen. Weitere Abbruchkriterien bestanden bei Auftreten der o.g. Ausschlusskriterien nach Einwilligung zur Studienteilnahme.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden über Aushänge, Handzettel und Akquisition im Universitätsgelände und persönlichen Umfeld herangezogen. Die 10 gesunden Teilnehmer wurden für ihren Aufwand mit jeweils 30 Euro entschädigt.

2.3 Voruntersuchung

Neben einer internistischen, neurologischen und psychiatrischen Krankheitsanamnese ist bei allen Patienten und Probanden weiterführende klinische Diagnostik bestehend aus EKG, Blutentnahme (Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenanzahl, MCV, MCHC, EVB, Leukozyten, Thrombozyten, eine Gerinnungsanalytik aus Quick, INR, aktiver partieller Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen und Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin gesamt, Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, AST, ALT, CK gesamt, CRP, pankreasspezifischer Amylase und TSH) und einem Urindrogenscreening (Bestimmung der Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Kokainmetabolite, Opiate, Methadon und Ethanol) durchgeführt worden. Ebenso wurde bei Frauen im Blut das β -HCG zum Ausschluss einer Gravidität bestimmt. Zudem wurde bei allen ein SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV für Achse I psychischer Störungen von Hans-Ulrich Wittchen et al. 1997) erhoben. Alle Untersuchungen, um Krankheiten und weitere Komorbidität auszuschließen bzw. festzustellen, fanden durch Termine nach Absprache an einem Tag unter der Woche von Montag-Freitag zwischen 9-17 Uhr statt. Jeder Patient und Proband beantwortete vor der Untersuchung die Fragebögen FDS, PAS, CTQ, LSAS, PDS und BDI (siehe unten).

2.3.1 Der Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen (FDS)

Der FDS von Bernstein (1999) als deutsche Bearbeitung der DES (Dissociative Experiences Scale) von Bernstein und Putnam (1986) enthält 44 Fragen, die dissoziative Symptome erfassen. Der FDS ist ein Screeninginstrument zur Selbstbeurteilung und Erfassung verschiedener dissoziativer Phänomene einschließlich Depersonalisation und Derealisation.

Der FDS ist geeignet für Erwachsene über 18 Jahre und ist als Einzel- und Gruppenuntersuchung durchführbar. Es kann neben dem klinischen Alltag als Screeninginstrument und als Forschungsinstrument genutzt werden. Das Instrument wurde zur Erfassung eines Traitmerkmals konzipiert, es lassen sich damit ebenfalls hinreichend valide Veränderungen während eines Therapieprozesses erfassen.

Zur Auswertung werden die angekreuzten Zahlen addiert und anschließend durch die Anzahl der Items dividiert. Dabei bedeutet ein hoher Wert ein großes Ausmaß dissoziativer Psychopathologie.

2.3.2 Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)

Die Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) nach Bandelow (1997) kann bei Patienten mit PD und/oder Agoraphobie (nach ICD-10 oder DSM-IV) ab 15 Jahren eingesetzt werden. Sie dient der Bestimmung des Schweregrades der Störung im Rahmen der Therapieeffizienzkontrolle bei psychotherapeutischer oder psychopharmakologischer Behandlung. Sie besteht aus 13 Items, die zu fünf Subscores zusammengefasst werden sowie einem Zusatzitem (unerwartete vs. erwartete Panikattacken). Die fünf Subscores umfassen die Bereiche Panikattacken, agoraphobe Vermeidung, antizipatorische Angst, Einschränkungen im täglichen Leben sowie Gesundheitssorgen (Befürchtung körperlicher Schäden bzw. Befürchtung einer organischen Ursache). Diese Subscores können getrennt ausgewertet werden. Der Gesamtwert der Skala umfasst alle durch die Angststörung beeinträchtigten Bereiche. Der Test ist als Fremd- und Selbstbeurteilungsversion durchführbar. Die Auswertung erfolgt über eine Addition der Punktwerte der insgesamt 13 Items zu einer Gesamtscore.

2.3.3 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Der CTQ nach Bernstein ist ein Selbstbeurteilungsinstrument. Er erfasst retrospektiv Missbrauch und Vernachlässigung im Kindes- und Jugendalter. Der CTQ erfasst damit mehr als nur traumatische Ereignisse. Eingesetzt werden kann der Fragebogen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre. Ausgehend von einer Langversion (CTQ-LF mit 70 Items) wurde auf eine leichtere und kürzere Form hingearbeitet. Ausgewählt wurden Items, die sich hinsichtlich einer Einfachstruktur als günstig erwiesen (Bernstein et al. 2003).

Der CTQ-Fragebogen enthält sechs Subscores (bestehend aus je fünf Items, der letzte Subscore aus drei) bestehend aus Emotionalem Missbrauch (Items 3, 8, 14, 18 und 25), Körperlicher Misshandlung (9, 11, 12, 15 und 17), Sexueller Gewalt/Sexuellem Missbrauch (20, 21, 23, 24 und 25), Emotionaler Vernachlässigung (5 (R), 7 (R), 13 (R), 19 (R) und 28 (R)), Körperlicher Vernachlässigung (1, 2 (R), 4, 6 und 26 (R)) und Bagatellisierung/Verleugnung (10, 16 und 22).

Der Proband/Patient beurteilt seine Erfahrung auf einer fünf-stufigen Likert-Skala, die von „überhaupt nicht“ bis „sehr häufig“ reicht. Der Score jeder Subskala reicht von fünf Punkten (kein Missbrauch und keine Vernachlässigung in der Vergangenheit) bis zu 25 Punkten (extreme Erfahrung von Missbrauch und Vernachlässigung) (Bernstein und Fink, 1998).

Bei den mit (R) gekennzeichneten Items handelt es sich um invertierte Kodierungen, d.h., die von den Klienten/Klientinnen markierten Werte sind vor der Auswertung umzukehren (aus 1 wird 5 usw.). Die zu jedem Item einer Subskala markierten Zahlen werden aufaddiert und ergeben den Subskalenscore für den Rohwert. Der gewichtete Score, welcher sinnvoll ist für den schnelleren Vergleich der Subscores, ergibt sich durch Division des Rohwertes mit der Anzahl der Items. Bei der Skala Bagatellisierung/Verleugnung erhielten die Markierungen der Werte 1-4 den Itemscore 0 und eine Markierung des Wertes 5 den Itemscore 1. Auch hier werden die Subskalen aufaddiert.

2.3.4 Liebowitz-Soziale-Angst-Skala (LSAS)

Die LSAS von Liebowitz (1987) wurde als Fremdeinschätzung zur Erfassung von Angst und Vermeidung in verschiedenen Situationen entwickelt. Unterschieden werden Leistungssituationen mit 11 Items von sozialen Interaktionssituationen mit 13 Items. Die Messintention liegt in der Erfassung klinischer Symptome und Verhaltensmerkmale der Sozialen Phobie.

Die Angstabstufungen erfolgen mittels der Items „keine“ (= 0), „gering“ (= 1), „mäßig“ (= 2) und „stark“ (= 3), die Vermeidungsabstufung mittels der Items „nie“ (= 0), „selten“ (= 1), „häufig“ (= 2) und „fast immer“ (= 3). Die Items werden zu einem Gesamt-Score aufaddiert und sind verhaltensnah formuliert und ohne zeitliche Eingrenzung. Zwischen 55-65 Punkten ist eine mäßige, zwischen 65-80 Punkten eine deutliche, zwischen 80-95 Punkten eine schwere und ab 95 Punkten eine sehr schwere Soziale Phobie zu verzeichnen.

2.3.5 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar von Beck ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik (Hautzinger et al. 1994). Das Beck-Depressions-Inventar ist die weltweit am häufigsten verwendete Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung depressiver Symptomatik. Die Messeigenschaften des BDI sind gut untersucht (Beck et al. 1988, Lukesch 1974, Richter et al. 1994, Röhrle 1988). Die Reliabilität des BDI ist hoch, seine Validität gilt als belegt (Richter 1991).

Die Skala umfasst 21 Items, die mit den Buchstaben A bis U gekennzeichnet sind und jeweils vier Aussagen enthalten (0–3), die auf einen Bereich depressiver Symptomatik bezogen Schweregrade unterscheiden. Die Items betreffen im Einzelnen Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühl, Selbstablehnung, Selbstkritik, Suizidgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Schlafstörungen, Energieverlust, Schlaf, Reizbarkeit, Appetitveränderungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung und Verlust an sexuellem Interesse.

Der Test ist zur Abschätzung einer Depression ab einem Alter von 13 anwendbar und nach den Kriterien des DSM-IV entwickelt.

Die Antwortmöglichkeiten 0-3 werden zu einer Gesamtpunktzahl aufaddiert.

2.3.6 Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)

Die von Foa (1997) entwickelte und validierte und von Ehlers et al. 1996 übersetzte „Posttraumatic Stress Diagnostic Scale“ (PDS) kann sowohl die Art des Ereignisses spezifizieren als auch die aus den Symptomen resultierenden Beeinträchtigungen innerhalb verschiedener Lebensbereiche erfassen. Dies geschieht anhand der Diagnosekriterien des DSM-IV (APA 1994).

Die PDS ist ein aus 49 Items bestehender Selbstberichtfragebogen, der mit dem Ziel entwickelt wurde, ein einfaches und schnell zu verwendendes Untersuchungsinstrument für eine reliable Diagnose von PTBS nach Kriterien des DSM-IV zu ermöglichen. Zudem ermöglicht die PDS eine Angabe des Schweregrads der PTBS. Sie wurde ursprünglich nicht als Ersatz für ein strukturiertes klinisches Interview konzipiert, sondern vielmehr als Screening-Instrument für Risikogruppen, die in besonderem Maß für eine Entwicklung einer PTBS gefährdet sind.

Die PDS besteht insgesamt aus vier Teilen. Der erste Teil besteht aus 12 Items (die ersten 5 Fragen sind der Subscore Intrusion, die nächsten 7 Fragen der Subscore Vermeidung und die letzten 5 Fragen der Subscore Hyperarousal), bei denen der Patient angeben muss, welches der traumatischen Ereignisse er selbst oder als Zeuge erlebt hat. Hat der Patient viele traumatische Erlebnisse erfahren, so ist dies anzugeben. Es sollen auch Ereignisse angegeben werden, die nicht explizit im Instrument dargestellt sind.

Ebenso ist das für ihn belastende Ereignis anzugeben.

Teil 2 beschränkt sich auf das schlimmste Erlebnis. Für das schlimmste Erlebnis ist die Zeit, in der es passiert ist, anzugeben (vor weniger als einem Monat, vor mehr als 5 Jahren).

Zudem sind Fragen zur Situation, zu Gedanken und Gefühlen während des Ereignisses zu beantworten.

Teil 3 handelt über die Probleme, die Menschen manchmal nach einem traumatischen Erlebnis haben. Hierfür gibt es die Antwortmöglichkeiten 0-3. Die „0“

steht für „überhaupt nicht oder nur einmal im letzten Monat“, die „3“ für „fünf-mal oder öfter pro Woche, fast immer“. Dabei sollen die letzten beiden Antwortmöglichkeiten auf das schlimmste Erlebnis zielen. Ebenfalls ist noch anzugeben, wie häufig in den letzten vier Wochen die Probleme noch bestanden, außerdem, wie lange diese Probleme bestehen (weniger als ein Monat, ein bis drei Monate, über drei Monate) und wann die Probleme auftraten nach dem traumatischen Ereignis (innerhalb der ersten 6 Monate, nach 6 Monaten oder später).

In Teil 4 ist mit „ja“ oder „nein“ anzukreuzen, ob die Probleme, die in Teil 3 angegeben wurden, im letzten Monat in den aufgeführten Lebensbereichen den Patienten beeinträchtigt haben (z.B. bei der Arbeit oder im Haushalt).

2.4 Hauptuntersuchung

Da ein tageszeitlich unterschiedliches Ansprechen bei der Panikprovokation durch CO₂ nicht bekannt ist, wurden keine Untersuchungszeitpunkte definiert, sondern in der Regel zwischen 9-17 Uhr nach Rücksprache festgelegt.

Bevor die Gasinhalation erfolgte, fand bei jedem Patienten und Probanden eine Untersuchung der Lungenfunktion statt. Hierbei sollten die Patienten und Probanden schon einmal lernen, einen Atemzug mit einer Vitalkapazität über 80% zu tätigen. Es wurden die Einsekundenkapazität (FEV₁) und Vitalkapazität (FVC) mit dem einfach zu bedienenden Handspirometer „Gold Standard Micro Spirometer“ gemessen. Das Gerät ist batteriebetrieben und ein Präzisionsgerät für die Messung der forcierten Einsekundenkapazität und der forcierten Vitalkapazität. Außerdem misst das Gerät den forcierten expiratorischen Verhältniswert FER und die maximale expiratorische Flussgeschwindigkeit PEF. Der digitale Volumen-Messwertwandler von Micro Medical besteht aus einem Acrylrohr mit einem frei beweglichen Flügelrad, das auf Steinlagern zwischen einem Stator und einer Kreuzschiene angeordnet ist. Wenn Luft durch den Messwandler strömt, erzeugt der Stator einen Wirbel, der das Flügelrad mit seinem geringen Trägheitsmoment in Bewegung setzt. Die Drehung des Flügelrads wird durch die Unterbrechung eines Infrarot-Strahles erfasst, die eine elektrische Impulsfolge am Ausgang eines Phototransistors erzeugt. Die Anzahl der Drehungen ist proportional zum Volumen der den Messwertwandler durchströmenden Luft, und die Häufigkeit der Drehungen ist proportional zur

Flussgeschwindigkeit. Die Ergebnisse werden auf einer gut ablesbaren, anwenderspezifischen Flüssigkristallanzeige dargestellt. Nach Einlegen der Batterie und Einsetzen eines Mundstückes ist das Gerät einsetzbar. Um das Gerät einzuschalten, schiebt man den Schalter des Gerätes auf die Position „BLOW“. Auf der Anzeige erscheint nun das Wort „Blow“, gefolgt von drei Nullen. Nun wurde der Patient gebeten, tief einzuatmen, bis die Lunge ganz gefüllt war, die Lippen fest um das Mundstück zu schließen und so stark wie möglich in das Gerät auszublasen, bis keine Luft mehr auszustoßen war. Wenn der Patient dieses Manöver abgeschlossen hatte, erschien die FEV-1-Messung (ESK) auf der Anzeige. Zum Anzeigen der FVC-Messung wird der Schalter in die Position „VIEW“ geschoben. Nun erscheinen Anzeige von FEV-1 und FVC im Wechsel.

Nach zwei bis drei Probeatemzügen erfolgte ein tiefer Atemzug eines sterilen Reingasgemisches aus 35% CO₂ und 65% O₂ über eine Sauerstoffmaske aus einer handelsüblichen Sauerstoffflasche (s. Abb. 1), wobei die Vitalkapazität des Atemzuges wiederum bei über 80% liegen sollte, für mindestens drei Sekunden. Von der Sauerstoffflasche gelang das Gasgemisch über einen Faltenschlauch aus Polyethylen (Durchmesser 22 mm, 40 cm Cuffabstand) mit einem zwischengeschalteten CPAP-Atembeutel (Fassungsvolumen fünf Liter) und einem Volumenmesser durch einen Bakterien- und Virenfilter (MEDISIZE BARR-VENT S), welcher mit der Gasmasken („Air Cushion Mask w/ Valve“ SIZE 5 Adult Medium) verbunden ist, in den Atemtrakt des Patienten bzw. Probanden. Während der Untersuchung wurde das Inhalationsvolumen des Gasgemisches visuell erfasst und dokumentiert.

Vor und nach der CO₂-Inhalation wurden Panik- und Angstsymptome mittels des Acute Panic Inventory (Dillon et al. 1987), einer Checkliste für die Paniksymptome nach DSM-IV (Panic Symptoms Scale, PSS) sowie einer Visuellen Analog-Skala (VAS) für die Items „Angst“ und „Anspannung“ gemessen. Zusätzlich wurden dissoziative Symptome mit dem Acute Dissociation Inventory (ADI) erfasst. Bei den PTBS-Patienten erfolgte zusätzlich die PTSD Symptom Skala (nach Southwick) und Flashback Questionnaire (Kellner et al. 2000). Die Fragebögen werden weiter unten genauer beschrieben.

Die Auswertung erfolgte pseudonymisiert mittels teststatistischer Standardmethoden. Bei der Auswertung wurden mögliche Untergruppen (komorbide Depression, Typ-I/II-Trauma) berücksichtigt.

Abbildung 1: Sauerstoffflasche mit 35%igem CO₂



2.4.1 Acute Panic Inventory (API)

Der API ist ein Instrument zur quantitativen Erfassung der Angst und enthält in 17 Items typische Symptome von Panikattacken (Fragen nach Ohnmacht, Angst zu sterben, Furchtsamkeit, Herzklopfen, Atembeschwerden/schnelle Atmung, Harn- und Stuhldrang, Schwindel, Verwirrtheit, Gefühl der Unwirklichkeit, Losgelöstheit des eigenen Körpers, Konzentrations- und Sprechschwierigkeiten, Schwitzen, Arbeitsfähigkeit, Zittern oder Zucken des Körpers und Übelkeit in diesem Moment). Diese sind vom Probanden/Patienten jeweils hinsichtlich ihrer Schwere auf einer Skala von 0 („nicht vorhanden“), 1 („leicht“), 2 („mäßig“) bis 3 („stark“) einzuordnen. Es ist ein häufiges Instrument bei Panikprovokationstests. Die Scores bei den einzelnen Items werden aufaddiert und zu einer Gesamtsumme

zusammengerechnet. Je höher der Wert ist, desto größer und umfassender ist die Angst des Patienten.

2.4.2 Panic Symptom Scale (PSS)

Die PSS ist ein Instrument zur Erfassung von Paniksymptomen und enthält 14 Items bestehend aus Fragen nach Herzklopfen oder beschleunigtem Herzschlag, Schwitzen, Zittern oder Beben, Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot, Erstickungsgefühlen, Schmerzen oder Beklemmungsgefühlen in der Brust, Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden, Schwindel oder Unsicherheit oder Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein; Gefühl der Unwirklichkeit oder sich losgelöst fühlen; Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden; Angst haben, zu sterben; Hitzewallungen oder Kälteschauer und Angst oder Furcht oder Besorgnis. Die Kodierungsmöglichkeiten gehen von 0 („überhaupt nicht“), 1 („leicht“), 2 („mäßig“), 3 („stark“) bis 4 („sehr stark“). Auch dieses Instrument findet häufige Anwendung bei Panikprovokationen. Die Scores der Items werden aufaddiert und zu einem Summenscore zusammengerechnet. Je höher der Wert ist, desto vielseitigere und stärkere Paniksymptome weist der Patient auf.

2.4.3 Visuelle Analog-Skala (VAS) für „Angst“, „Anspannung“ und „Entspannung“

Die VAS ist ein Instrument zur visuellen Objektivierung von subjektiver Angst, Anspannung und Entspannung. Auf einer Linie von einer Länge von 100 mm ist mit einem senkrechten Strich zu markieren, wie stark in diesem Moment die Angst des Patienten/Probanden ist. Bei der VAS „Angst“ und „Anspannung“ steht 0 für „gar keine Angst“ und 100 für „stärkste vorstellbare Angst“. Die VAS „Entspannung“ trägt die 0 für „stärkste vorstellbare Entspannung“ und die 100 für „gar keine Entspannung“.

2.4.4 Acute Dissociation Inventory (ADI)

Das Instrument besteht aus 35 Items (Leonhard et al. 1999, autorisierte deutsche Übersetzung von M. Kellner, Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 1998). Die Items sind bei der zutreffenden Prozentzahl (0% - 100%) für die maximale Ausprägung der Gefühle/Gedanken anzukreuzen, die der Patient/Proband während der letzten zehn Minuten erlebt hat.

Zur Auswertung werden die angekreuzten Zahlen addiert und anschließend durch die Anzahl der Items dividiert. Dabei bedeutet ein hoher Wert ein großes Ausmaß dissoziativer Psychopathologie.

2.4.5 PTSD Symptom Skala

Die PTSD Symptom Skala nach Southwick (1993) ist ein Instrument bestehend aus 14 Items mit verschiedenen typischen PTBS-Symptomen (intensive Gedanken an das Trauma, Flashback, Erschrecken, erhöhte Aufmerksamkeit/Wachsamkeit, Gefühl, neben sich zu stehen, Gefühl, dass andere sich von einem entfernen, Benommenheits-/Taubheitsgefühl, Konzentrationsschwierigkeiten, Schuldgefühle, Wut, Trauer, Gefühl der Hilflosigkeit, Gefühl der Hoffnungslosigkeit und Gefühl der Traurigkeit). Von dem Patienten/Probanden sind Werte von 1-5 für das jeweilige Item anzugeben. 1 steht hierbei für „nicht vorhanden“, 2 für „leicht“, 3 für „mäßig“, 4 für „schwer“ und 5 für „sehr schwer“.

2.4.6 Flashback Questionnaire

Der Flashback Questionnaire (Kellner et al. 2000) ist ein Instrument aus sechs Items zur Beschreibung der Flashbacks bei experimentell hervorgerufenen Flashbacks. Hier ist von dem Patienten/Probanden eine Beschreibung der Reihenfolge des „gerade Erlebten“ anzugeben, die Sinneswahrnehmung (optische, akustische, kinästhetische, geschmackliche, organische Sinneswahrnehmungen, Empfindungen auf der Haut und Geruchsempfindungen) und die Dauer (weniger als 30 Sekunden, weniger als 1 min, weniger als 2 min, weniger als 5 min und mehr als 5 min). Unter anderem soll angegeben werden, was genau die Flashbacks hervorgerufen hat

(Gasinhalation, dysphorische Stimmung, persönlicher Stress, Wiedererinnerung an das Trauma, laute Geräusche, Körpersymptome mit Spezifizierung, Müdigkeit, Schlaf oder Umweltfaktoren). Auch sollen Ähnlichkeiten und Unterschiede zu den spontan aufgetretenen Flashbacks dokumentiert werden.

2.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive Stichprobenbeschreibung (Geschlecht, Alter, Anzahl der Patienten und Probanden) erfolgte durch die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Für die Auswertung der Hypothesen und Fragestellungen wurden die Testverfahren ANOVA, MANOVA, χ^2 -Test, Pearson-Korrelationskoeffizient, Spearman-Korrelationskoeffizient und der gepaarte T-Test angewandt.

Für Testentscheidungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Berechnet wurden die Ergebnisse mit dem Statistikprogramm SPSS.

3. Ergebnisse

3.1 Soziodemografische Variablen

Zehn Patienten mit einer PTBS im Alter von $32,3 \pm 7,7$ Jahren (sieben Frauen, drei Männer), zehn auf das Alter und Geschlecht passende gesunde Kontrollprobanden von $32,3 \pm 8,5$ Jahren, sowie zusätzlich acht Panikpatienten mit einer PD (Alter $35 \pm 5,4$ Jahre; sieben Frauen, ein Mann) wurden für die Studie untersucht. Das Alter war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Untersuchungsgruppen ($F(2,25) = 0.39$, Signifikanz des F-Wertes = 0.682, s. Tab. 5).

Es gab signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den drei Gruppen (Fishers exakter Test: $p = 0.031$). Sie waren zwischen den Panik-Patienten und den anderen zwei Gruppen zu lokalisieren, nicht jedoch zwischen Kontrollen und PTBS (s. Abb. 2 und Abb. 3).

Der Schweregrad der PTBS der PTBS-Erkrankten lag nach PDS-Fragebogen bei $27,8 (\pm 10.1)$. In dieser Untersuchungsgruppe hatten sechs Patienten (vier weibliche, zwei männliche) eine komorbide Major Depression. Zwei Patienten mit einer PTBS wiesen zusätzlich zur Major Depression eine Bulimia nervosa auf. Wiederum einer dieser Patienten zeigte in der Vorgeschichte multiplen Substanzmissbrauch (Alkohol-, Stimulantien-, Kokain- und Halluzinogenmissbrauch). Eine Patientin hatte eine komorbide Zwangsstörung gemäß dem SKID-I-Interview. Zwei Patienten hatten eine Vergangenheit mit Selbstverletzung ohne Borderline-Persönlichkeitsstörung.

Die Patienten mit einer PD hatten einen PAS-Fragebogen-Score von $25 (\pm 10.1)$. Hierunter befand sich ein männlicher Patient mit einer komorbiden Major-Depression entsprechend dem SKID-I-Interview.

Tabelle 5: Daten der Studienteilnehmer

	PTBS-Patienten	Kontrollpersonen	PD-Patienten
Gesamtzahl (n)	10	10	8
Frauen (n)	7	7	1
Männer (n)	3	3	7
Alter (J)	$32,3 \pm 7,7$	$32,3 \pm 7,7$	$35 \pm 5,4$

Abbildung 2: Mittelwertvergleich Alter

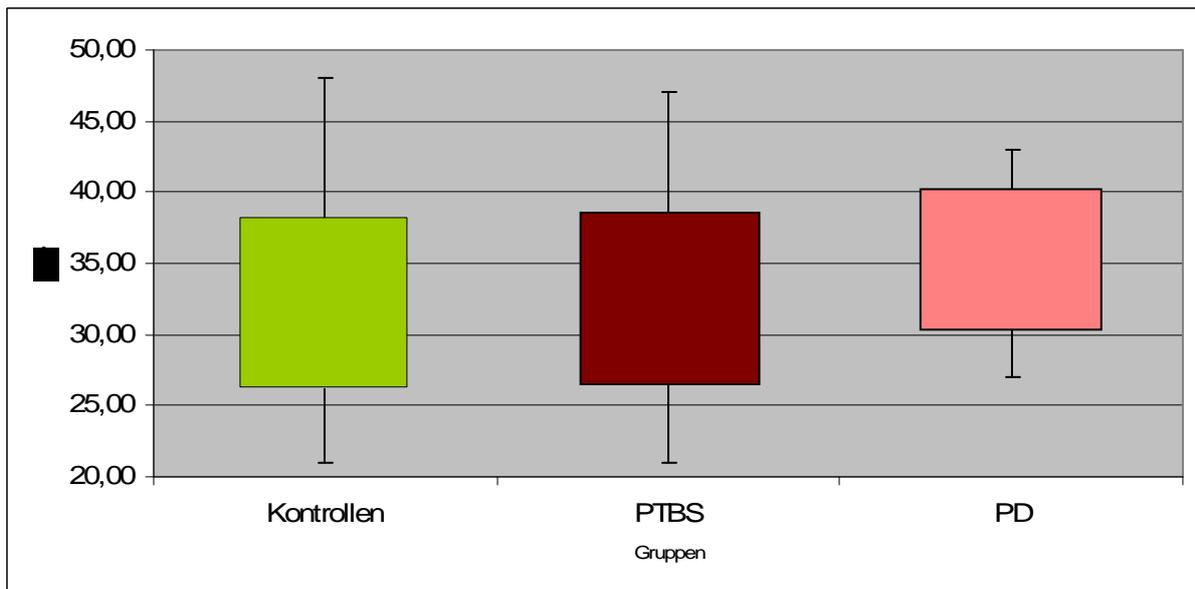
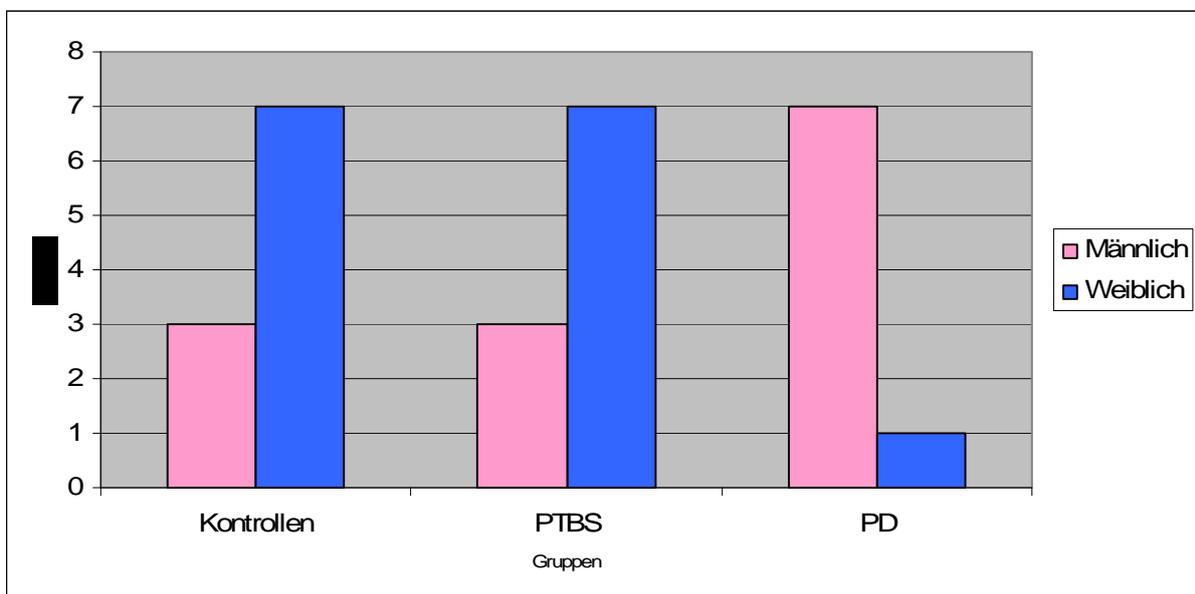


Abbildung 3: Häufigkeit der Männer/Frauen in den Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD

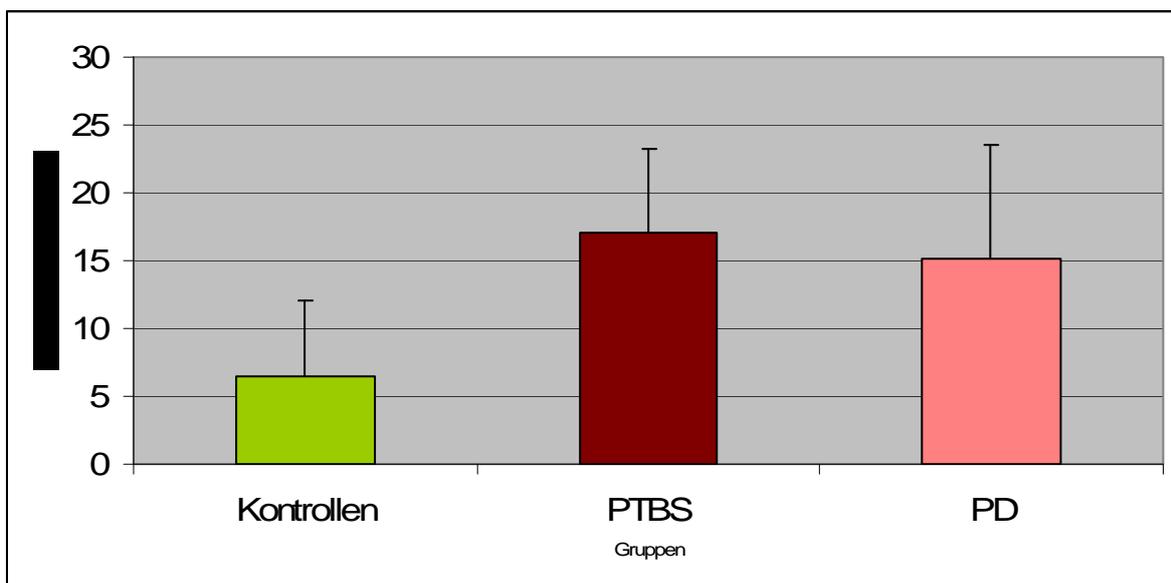


3.2 Veränderung des Acute Panic Inventory (API)

Die statistische Auswertung zeigte ein signifikantes Ergebnis bezüglich des delta API, dem wichtigsten und bedeutsamsten Parameter aller Gruppen, vor und nach

Inhalation. Am stärksten machten sich hier Unterschiede zwischen der PTBS- und der Kontrollgruppe bemerkbar, jedoch auch zwischen der Panik- und der Kontrollgruppe ($F(2,25) = 6.97$, $p = 0.004$, Effektgröße 0.60), was dafür spricht, dass die PTBS- und PD-Gruppe besonders mit Symptomen einer Panikattacke reagierten. Signifikante Unterschiede zwischen der PTBS- und der Panikgruppe bestanden nicht (s. Abb. 4).

Abbildung 4: Mittelwertvergleich Acute Panic Inventory



3.3 Veränderungen von Panic Symptom Scale (PSS), Acute Dissociation Inventory (ADI) und Visueller Analog-Skala für Angst (VAS)

Alle Auswertungen bezüglich ADI, VAS sowie PSS waren nach Insufflation von CO₂ erhöht (s. Tab. 9). Es konnte ein signifikanter Gruppeneffekt festgestellt werden. (Wilks multivariater Test für Signifikanz: $F(6,46) = 3.47$, $p = 0.007$). Die Bonferroni-Post-hoc-Tests zeigten, dass sich nur die Gruppen Kontrolle und PTBS in allen Variablen signifikant voneinander unterschieden, während die Gruppen PTBS und Panik in keiner der Variablen signifikante Unterschiede aufwiesen (s. Abb. 5, Abb. 6 und Abb. 7). Weitere Analysen bezüglich Geschlecht und Befunden vor Insufflation zeigten Ähnlichkeiten.

Tabelle 6: Mittelwertvergleich für delta Panic Symptom Scale, delta Acute Dissociation Inventory und delta Visuelle Analog-Skala für Angst

	Kontrolle				PTBS				PD			
	MW	SEM	SD	N	MW	SEM	SD	N	MW	SEM	SD	N
delta PSS	4,00	1,32	4,19	10	15,80	2,51	7,94	10	9,63	2,00	5,66	8
delta ADI	3,50	1,27	4,01	10	14,50	3,67	11,60	10	7,50	2,95	8,33	8
delta VAS für Angst	6,40	2,59	8,18	10	46,80	10,61	33,55	10	36,00	10,31	29,15	8

Abbildung 5: Mittelwertvergleich Panic Symptom Scale

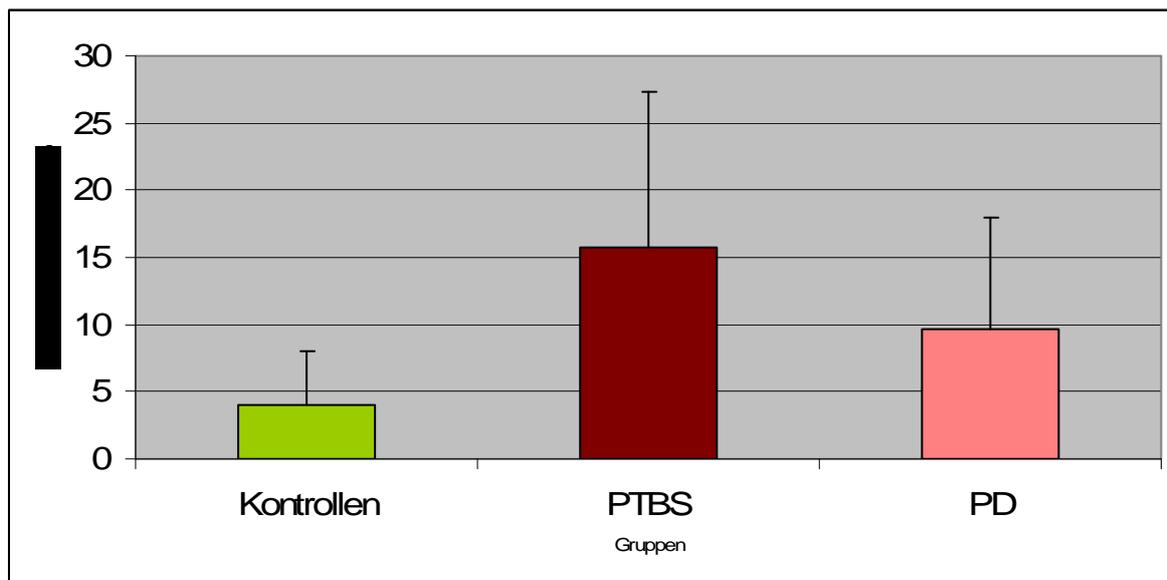


Abbildung 6: Mittelwertvergleich Acute Dissociation Inventory

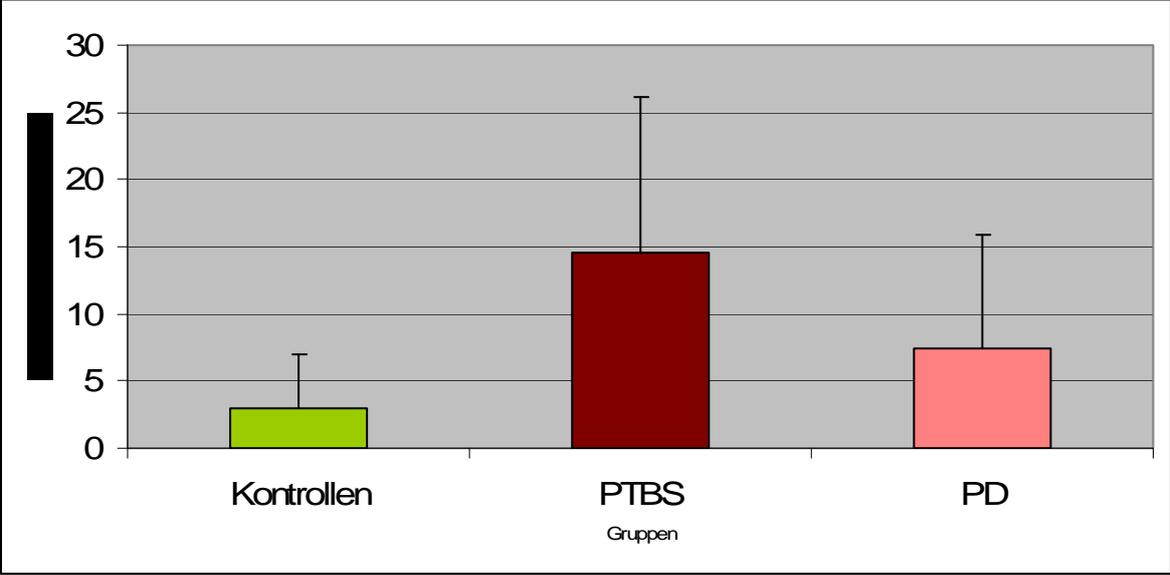
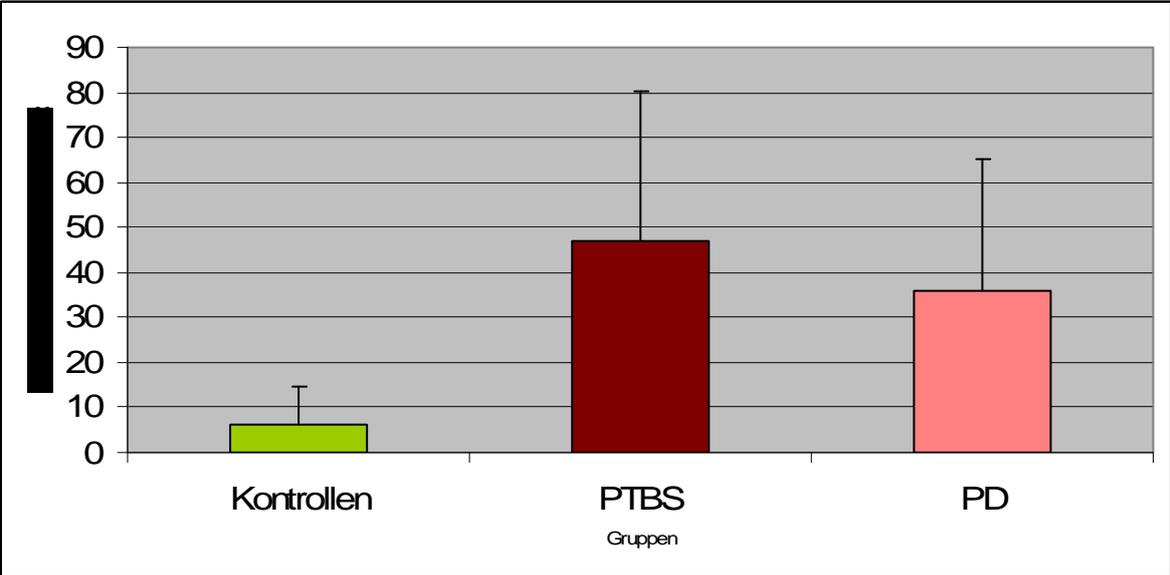


Abbildung 7: Mittelwertvergleich Visuelle Analog-Skala Angst



3.4 Unterschiede in Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen (FDS), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Liebowitz Soziale-Angst-Skala (LSAS) und Beck-Depressionsinventar (BDI) zwischen den drei Gruppen Kontrollen, PTBS und PD

Die paarweise Untersuchung der Gruppen zeigte, dass sich die PTBS-Patienten von den Kontrollen signifikant unterschieden ($F(4,11) = 4.77$, $p = 0.018$), wobei sich dieser Unterschied am stärksten bei LSAS und BDI bemerkbar machte (s. Tab. 10, Abb. 8, Abb. 9 und Abb. 10, Abb. 11).

Ebenso unterschieden sich signifikant die Panik-Patienten von den Kontrollen ($F(4,11) = 4.48$, $p = 0.022$). Am stärksten war der Unterschied beim BDI zu beobachten (s. Abb. 11).

Tabelle 7: Mittelwertvergleich Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen, Childhood Trauma Questionnaire, Liebowitz Soziale-Angst-Skala und Beck-Depressionsinventar

	Kontrolle			PTBS			PD		
	N	Mittelwert	SEM	N	Mittelwert	SEM	N	Mittelwert	SEM
FDS	9	1,78	0,43	9	8,67	2,84	8	4,75	2,02
CTQ	9	34,67	3,76	8	48,50	7,95	8	40,50	3,09
LSAS	9	10,89	3,61	8	47,38	13,24	8	22,00	6,82
BDI	9	0,44	0,34	10	15,30	3,84	8	8,25	2,88

Abbildung 8: Mittelwertvergleich Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen in den drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD

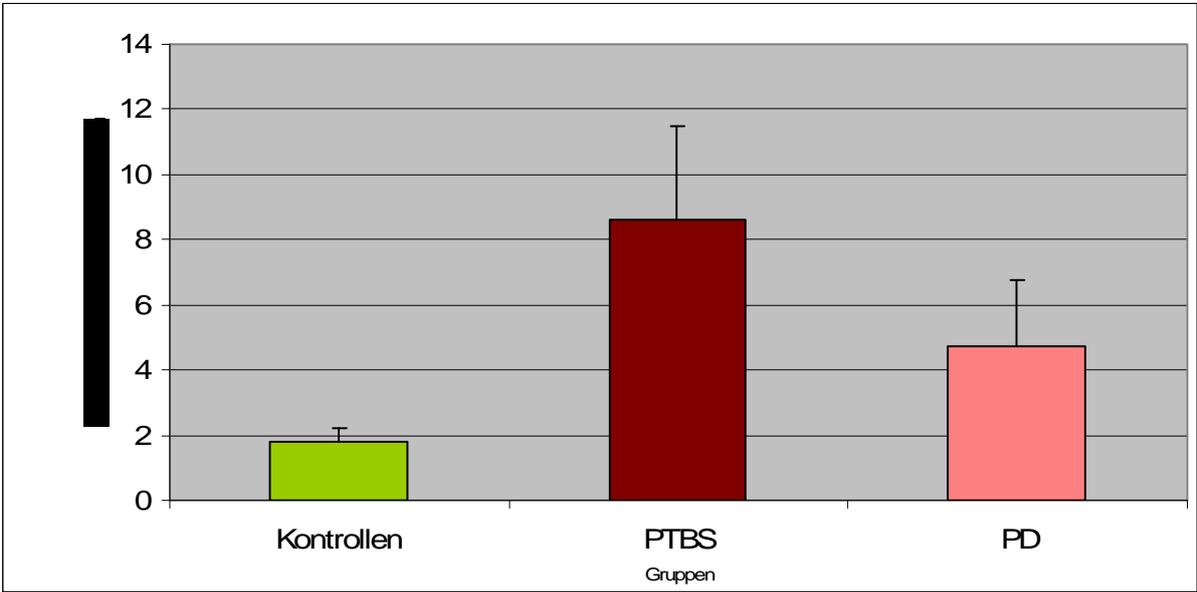


Abbildung 9: Mittelwertvergleich Childhood Trauma Questionnaire in den drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD

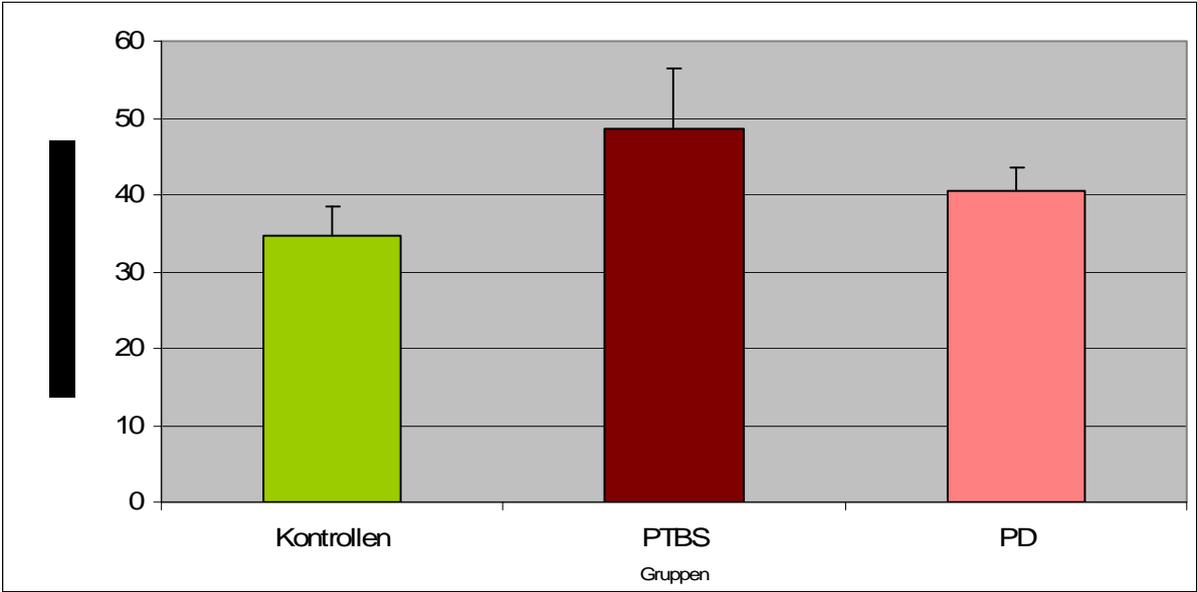


Abbildung 10: Mittelwertvergleich Liebowitz Soziale-Angst-Skala in den drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD

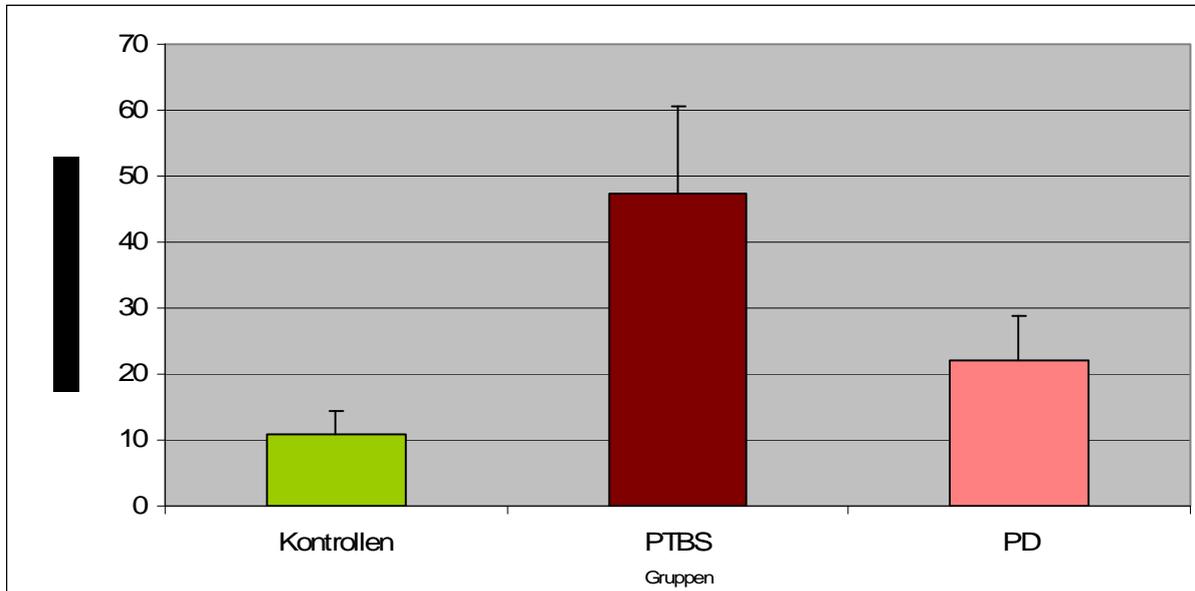
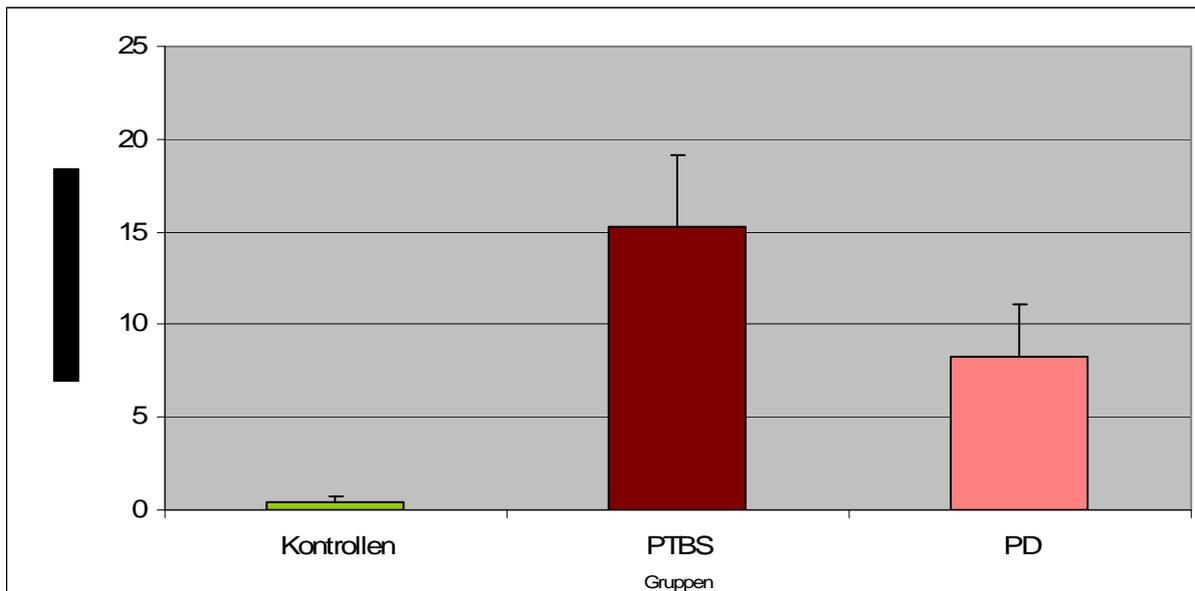


Abbildung 11: Mittelwerte im Beckschen Depressionsinventar der drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD



Die Gruppenunterschiede in den Mittelwerten der Variable FDS, CTQ, LSAS und BDI (Geschlecht als Kovariate) wiesen einen marginal-signifikanten Effekt auf die Variablen FDS, CTQ, LSAS und BDI auf (Wilks multivariater Test für Signifikanz:

$F(8,38) = 1.92, p = 0.086$), der sich vor allem beim BDI signifikant bemerkbar macht (univariate F-Tests, $p < 0.05$). Geschlecht als Kovariate zeigte keinen Effekt auf die festgestellten Gruppenunterschiede. Aufgrund des marginalen Gruppeneffekts stellte sich die Frage, ob vielleicht die paarweise Betrachtung der Gruppen bessere Gruppeneffekte in Erscheinung bringen könnte. Deshalb folgte die Untersuchung der Gruppeneffekte für je zwei Gruppen.

Die paarweise Untersuchung der Gruppen zeigte, dass sich die PTBS-Patienten von den Kontrollen signifikant unterschieden ($F(4,11) = 4.77, p = 0.018$), wobei sich dieser Unterschied am stärksten bei den Variablen LSAS und BDI bemerkbar machte (univariate F-Tests, $p < 0.05$). Ebenso unterschieden sich signifikant die Panik-Patienten von der Kontrollgruppe ($F(4,11) = 4.48, p = 0.022$), mit dem stärksten Beitrag dazu vonseiten der Variable BDI, was dafür spricht, dass die Gruppe der PD im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich mehr depressive Symptome aufwies.

3.5 CO₂-induzierte posttraumatische Flashbacks bei Patienten mit einer PTBS

Nach Inhalation des CO₂-Gemisches beschrieben sieben von zehn Patienten mit einer PTBS eine posttraumatische Flashback-Provokation (identisch mit den bereits bekannten spontan auftretenden Flashbacks bei den PTBS-Patienten), während hingegen keiner der gesunden Kontrollprobanden solch ein Phänomen schilderte. Vier der PTBS-Patienten beschrieben schon vor der Gasinhalation mit CO₂ Flashbacks, drei der vier Patienten äußerten optische Sinneswahrnehmungen und ein Patient gab optische Sinneswahrnehmungen und Geruchsempfindungen an, welche weniger als 30 Sekunden andauerten. Einer dieser Patienten gab optische Flashbacks nur vor, aber nicht nach der Inhalation an. Alle der sieben PTBS-Patienten beschrieben optische Wahrnehmungen (hiervon ein einziger Patient etwa nur zwei Sekunden lang). Zusätzlich beschrieb einer dieser Patienten Empfindungen der Haut und organische Sinneswahrnehmungen mit einem intensiveren Trauma-Wiedererleben als zuvor, ein weiterer geschmackliche und einer der Patienten akustische Wahrnehmungen unter 30 Sekunden. Ein Patient beschrieb zu den optischen auch geschmackliche Wahrnehmungen, die kürzer als eine Minute andauerten, aber länger als 30 Sekunden, und als stärkeres Erleben der Flashbacks empfunden wurden als zuvor. Alle Flashbacks nach der Gasinhalation wurden allein

durch die Gasinhalation provoziert, andere Einflüsse zur Provokation von Flashbacks hat es nicht gegeben. Die Traumata der betroffenen Patienten beinhalten unter anderem Vergewaltigungen, sexuelle Belästigung oder Misshandlungen, Schusswaffenbedrohungen oder Stichverletzungen, Suizide in der Familie, schwere Unfälle, Naturkatastrophen, Kriegsopfer, Folter und lebensbedrohliche Krankheiten. Bei der Untersuchung der Auftretshäufigkeit von Flashbacks mittels χ^2 -Test stellte sich heraus, dass sich die beiden Gruppen Kontrolle und PTBS signifikant voneinander unterscheiden. Die Werte der PTSD Symptom Skala vor und nach der CO₂-Inhalation steigerten sich von 20.6 ± 4.0 auf 29.9 ± 4.2 . Der T-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Prä- und CO₂-Inhalation ($t(d.f.) = 9$).

3.6 Zusätzliche Analysen mit den Prä-Werten von API, PSS, ADI und VAS als Kovariate

Auch unter Betrachtung der Kovariaten prä API und Geschlecht wies delta API einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf [$F(2,23) = 6.32$, sig of $F=0.006$]. Der größte Unterschied war, wie oben bei der Prüfung der Hypothese 1 ohne Kovariaten gezeigt wurde, zwischen der Kontroll- und der PTBS-Gruppe zu verzeichnen. Die zwei Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Variablen delta PSS, delta ADI und delta Angst wiesen unter Betrachtung der Kovariaten Geschlecht, prä PSS, prä ADI und prä Angst nur einen marginalen Gruppeneffekt auf (Wilks multivariater Test für Signifikanz: $p > 0,05$), der sich vor allem auf die Variable delta PSS sehr stark äußerte (univariate F-Tests, $p < 0.05$). Auch hier war nur der Unterschied zwischen der Kontroll- und PTBS-Gruppe signifikant. Zwischen diesen zwei Gruppen wiesen auch delta ADI und delta Angst einen Unterschied auf, der aber nur ein marginal-signifikantes Niveau zeigte.

4. Diskussion

Bei PTBS-Patienten ließen sich in unserer Studie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden durch die Inhalation von 35%igem CO₂-Gasgemisch signifikant vermehrte Angst-, Panik- und dissoziative Symptome auslösen. Diese Effekte waren den von Panikpatienten erlebten ähnlich. Interessanterweise zeigten sich nach Einatmen des Gasgemisches auch PTBS-spezifische Symptome und Flashbacks bei den PTBS-Patienten.

Die Ergebnisse dieser Studie sind widersprüchlich und abweichend zu denen der Studie von Talesnik et al. (2007), welche das Fehlen des Auftretens von PTBS-typischen Symptomen nach einem einzigen Inhalationszug von 35%igem CO₂-Gasgemisch fanden. In der Studie wurden 13 Männer und sieben Frauen untersucht (Durchschnittsalter 34,2 Jahre), Ausschlusskriterium waren andere psychiatrische Erkrankungen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in der Studie von Talesnik et al. 2007 demnach mehr Männer ohne Komorbidität untersucht, hingegen wurden in unserer Studie mehr Frauen mit Vergewaltigungsdelikten und sexuellem Missbrauch untersucht.

Auch wiesen unsere Patienten psychiatrische Komorbiditäten auf, nicht aber die Patienten von Talesnik et al. (2007). Sechs unserer Patienten wiesen zusätzlich zur PTBS eine Major Depression entsprechend dem SKID-I-Interview auf. Nach der Studie von Verburg et al. (1998) wiesen Patienten mit einer PD und einer komorbiden Major Depression eine erhöhte CO₂-Sensitivität mit Panik- und Angstsymptomen gegenüber Patienten mit einer PD ohne weitere Komorbidität auf. In der Studie von Kelly et al. (2006) und Ogliari et al. (2010) beschrieben Frauen stärkere Angst- und Panikreaktionen nach CO₂-Inhalation. Und auch nach Strohle et al. (2000) wiesen Frauen mit einer PD in der Placebostudie eine deutlich erhöhte Panikreaktion auf. Obwohl es in einigen Studien wie Griez et al. (1988) keinerlei Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der CO₂-Reagibilität gab, ist nicht auszuschließen, dass Frauen CO₂-sensitiver sind, wie in unsere Studie deutlich zu erkennen war.

Zwei Patienten mit einer PTBS wiesen zusätzlich zur Major Depression eine Bulimia nervosa auf. Wiederum einer dieser Patienten zeigte multiplen Substanzmissbrauch (Alkohol-, Stimulantien-, Kokain- und Halluzinogenmissbrauch) in der Vorgeschichte.

Eine PTBS-Patientin gab im SKID-I-Interview eine Zwangsstörung an und zwei unserer Patienten hatten eine Vorgeschichte mit Selbstverletzungen.

Der longitudinale Verlauf von erhöhter CO₂-Empfindlichkeit von PTBS-Patienten muss jedoch noch näher beschrieben werden. In unserer Studie ergab sich die Möglichkeit eine erneute Versuchsuntersuchung eines PTBS-Patienten, nach erfolgreicher kombinierter pharmakologischer und kognitiver Verhaltenstherapie, durchzuführen (Muhtz et al. 2010). Zwölf Wochen nach der Erstuntersuchung und Remission der PTBS waren kaum typische Symptome zu beobachten. Studien mit verschiedenen Therapieoptionen und über Prognosen der PTBS sollten z.B. anhand von CO₂-Inhalationen nach einer Therapie in Zukunft durchgeführt werden, um genauere Aussagen über Prognosen festzustellen. Sowohl die Studie von Talesnik et al. (2007) als auch unsere war keine Doppelblind- und randomisierte Placebo-Kontroll-Studie. Um genauere Angaben zur CO₂-Reaktivität bei Patienten mit einer PTBS machen zu können, sollte dies noch erfolgen.

Bei Patienten mit einer akuten Belastungsstörung durch Hyperventilationstests konnten ähnliche Flashbackreaktionen provoziert werden. Die Symptome waren ähnlich signifikant mit einem erhöhtem Arousal nach dem Hyperventilationsereignis (Nixon und Bryant 2005). Ebenso sprachen gesunde junge Erwachsene auf das 35%ige CO₂-Gasgemisch an, welche Erlebnisse über prägnante belastungsreiche Lebenssituationen schilderten (Oliari et al. 2010).

Auch ergab sich während unserer Studie unerwarteterweise ein CO₂-induzierter Flashback bei einem zunächst rekrutierten männlichen Probanden mit der Vorgeschichte eines „Fast-Ertrinkens“. Der Proband berichtete initial nicht über traumatische Ereignisse oder bedeutsame Lebensabschnitte während der klinischen Rekrutierung. Es ließen sich keine traumatischen Erlebnisse anhand der PDS auswerten. Auch der SKID deckte keinerlei psychiatrische Störungen wie früherer oder gegenwärtiger PTBS oder andere Angststörungen auf. Der Anxiety Sensitivity Index (ASI) war ebenfalls weitgehend unauffällig. Körperliche Untersuchung, Labor und Urin-Drogen-Screening wiesen keine Auffälligkeiten auf. Die Familienanamnese bezüglich Angsterkrankungen war ebenfalls leer, jedoch deckten sich im Verlust der Eltern, bedeutsame Lebensereignisse sowie ein traumatisches „Fast-Ertrinken“ während der Kindheit nach CO₂-Insufflation auf. Triggerung von Flashbacks oder

Intrusionen bei Menschen mit ähnlichen traumatischen Erlebnissen des „Fast-Erstickens“ waren bislang noch nicht beschrieben.

Nach CO₂-Inhalation des Probanden tauchten neben einem Flashback und Intrusionen über das „Fast-Ertrinken“ auch auditive und visuelle Sinneswahrnehmungen auf. Er berichtete über Erstickungs- und Todesangst. Er erfüllte alle Kriterien für eine Panikattacke nach dem PSS. Angst und Intrusionen blieben drei Minuten lang bestehen. Die Symptome bezogen sich auf ein traumatisches Erlebnis des Probanden im 10. Lebensjahr. Für den Patienten erwies sich dieses Ereignis als besonders überraschend. Aufgrund der nicht zu erinnernden „Vortraumatisierung“ wurde der Proband für unsere gesunde Vergleichsgruppe nach dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Dieser Fall legt nahe, dass eine Reihe von traumatischen Ereignissen, besonders Erstickungserlebnisse wie das Beinahe-Ertrinken zu Paniksymptomen und posttraumatischen Flashbacks führen können, auch wenn keine PTBS in der Vorgeschichte oder Gegenwart bestand. Interessanterweise erinnerte der Proband sich nicht an traumatische oder bedrohliche Ereignisse in der klinischen Exploration vor der Untersuchung und war von seiner Reaktion überrascht. Dieser Fall weist darauf hin, dass biologische Hintergründe von Flashbacks denen der PD ähneln oder gleichen, beziehungsweise CO₂-induzierte Panikattacken traumatische Erlebnisse reaktivieren können.

Weitere Untersuchungen und größere Anzahlen von Stichproben gesunder Probanden mit traumatischen Lebensereignissen sowie Placeboinhalationen als zusätzliche Kontrolle werden zur Abklärung benötigt.

Die Rolle der Panikattacken als Reaktion auf das CO₂ bedarf weiterer Untersuchungen. Panikattacken sind üblich bei PTBS-Erkrankten und können Einfluss auf die Schwere der Erkrankung haben (Cogle et al. 2010). Um die Beziehung von spontanen und provozierten posttraumatischen Flashbacks näher deuten zu können, werden zukünftig weiterführende Studien gebraucht. Hier sollten Studien mit unter anderem Kreuzreaktionen von CO₂ mit anderen verschiedenen Panikogenen, besonders mit Laktaten, Yohimbin, m-CPP und CCK-4 bei PTBS-Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Wie schon von Southwick et al. (Southwick et al. 1993, 1997) berichtet, können sich so viele verschiedene erkenntnisreiche Ergebnisse unter den PTBS-Patienten ergeben. Insgesamt konnten

bei der experimentellen Panikprovokation bei PTBS-Erkrankten mit den Panikogenen Laktat (Rainey et al. 1987 und Jensen et al. 1997, 1998), CCK-4 (Kellner et al. 1998) sowie Yohimbin (Southwick et al. 1993, 1997 und Bremner et al. 1993, 1997) sowohl Panikattacken als auch Flashbacks induziert werden.

Um einen näheren Zusammenhang für eine erhöhte CO₂-Sensitivität zu finden, werden vor allem größere Studien benötigt, welche zunächst mehr Variablen beinhalten sollten, aber auch eine erhöhte Anzahl an Patienten bzw. Probanden erfordern. Als Anregungen würden sich folgende Studien anbieten, die Merkmale der Dissoziation (Kellner et al. 2002), Kindheitstraumata (Muhtz et al. 2008), Sensitivität für Angst (Shipherd et al. 2001), den menstrualen Zyklus (Fishman et al. 1994) sowie komorbide Soziale Angststörungen (Schmidt und Richey 2009) untersuchten. Auch kann CO₂-Reaktivität bei Patienten Auskunft über die Wahrscheinlichkeit einer Entstehung einer PTBS bieten (Telch et al. 2012). Hierzu ist es nötig, weitere Risikogruppen zu untersuchen. Auch die Untersuchungen von Placebo-CO₂-Inhalationen sind hier von Bedeutung.

Besonders Panikattacken und Flashbacks weisen phänomenologisch Gemeinsamkeiten auf. In einer Studie mit Vietnam-Kriegsveteranen mit einer PTBS waren alle Flashbacks begleitet von Angstsymptomen, die alle Kriterien für eine Panikattacke nach DSM-III erfüllten (Mellman et al. 1985). Es hat sich das Anwenden von Panikogenen als Strategie zur Differenzierung einer PD von anderen Angststörungen bewährt, ebenso um Gemeinsamkeiten zu eruieren, besonders hinsichtlich Gemeinsamkeiten zur PTBS. Der Gebrauch von Panikogenen bei Patienten mit einer PTBS ermöglicht hier vielleicht ein besseres Verstehen und Charakterisieren der Pathophysiologie von typischen PTBS-Symptomen.

Panikogene bieten ein Feld für Modelle mit anxiolytischen Substanzen, um neue therapeutische Strategien zur Behandlung von PTBS-spezifischen Symptomen wie auch den Flashbacks zu entwickeln. Bei Patienten mit einer PD haben sich Behandlungen mit etablierten anxiolytischen Medikamenten wie tricyclischen Antidepressiva (Bradwejn und Koszycki 1994, Yeragani et al. 1988, Woods et al. 1990), SSRI's (Bertani et al. 1997, Shlik et al. 1997, Goddard et al. 1993) und Benzodiazepinen (Nardi et al. 2000, Cowley et al. 1991, Sanderson et al. 1994) bewährt, um Paniksymptome zu reduzieren. Studien zu medikamentösen Therapien

bei panikogenen Untersuchungen bei Patienten mit einer PTBS fehlen. Auch wäre eine Manipulation von Neurotransmittern interessant, um neurobiologische Erkenntnisse hinsichtlich der PTBS zu gewinnen.

Einige Panikogene wie Laktat, Yohimbin und CO₂ triggern Flashbacks genauso gut wie Panikattacken. Hier bleibt noch unklar, ob provozierte Flashbacks sich von den natürlichen unterscheiden. Möglicherweise könnte das bloße Setting der Laboruntersuchungen schon Assoziationen zum traumatischen Erlebnis bieten und Flashbacks in ihrer Entwicklung induzieren. Auch bleibt unklar, ob Flashbacks und Panikattacken gleichzeitig geschehen oder voneinander getrennt. Hier bedarf es weiterer Studien. Möglicherweise beeinflussen sich Flashbacks und Panikattacken.

Des Weiteren sollte es zukünftig Studien geben, die die PTBS ohne PD und mit einer komorbiden PD erfassen, sowie PTBS mit einer Vorgeschichte von Panikattacken, um eine genauere Differenzierung zu ermöglichen.

Einige Studien der Panikprovokation zeigten gemeinsame pathophysiologische Mechanismen in einer Untergruppe bei Patienten mit einer PTBS und PD. Es besteht eine hohe Komorbidität bei beiden Störungen (Kessler et al. 1995, Kellner et al. 1998). Panikattacken sind üblich bei PTBS (Kellner et al. 2000). Auch gibt es zu 60% der genetischen Varianz Überlappungen der PTBS und PD (Chantarujikapong et al. 2001). Andererseits wird argumentiert, dass panikähnliche Episoden bei Patienten mit einer PTBS nicht äquivalent zu den Panikattacken bei Patienten mit einer PD sind (Safadi und Bradwejn 1995). Hier sollten genaue Definitionen von Panikattacken und Flashbacks erfolgen. Auch anatomisches Arousal sollte zukünftig verstärkt klinisch erfasst werden, denn Atemnot, schneller Herzschlag und Zittern sind gemeinsame Merkmale einer PTBS und einer PD (Brown et al. 2009).

Die Nosologie der PTBS im DSM-5 bleibt also noch unklar. Seit der Einführung der PTBS im DSM-III 1980 war keine DSM-Diagnose mit Ausnahme der dissoziativen Identitätsstörung (einer verwandten Erkrankung) so umstritten bezüglich der Störung, diagnostischen Kriterien, Voraussetzungen zur Entstehung und klinischem Nutzen. Die Definition der PTBS im DSM-III-R und DSM-IV erfuhr große Veränderungen im Vergleich zu der ursprünglichen vom DSM-III.

Im DSM-IV ist die PTBS als eine Angststörung klassifiziert. Es ist jedoch unklar, ob sie in den zukünftigen Klassifikationssystemen als eine solche bestehen bleibt (Resick et al. 2009). Es könnte sein, dass Trauma-bezogene Störungen wie die

PTBS und die akute Belastungsstörung eine Neuklassifizierung im DSM-5 erfahren werden, beispielsweise in einer Gruppe von Dissoziativen Störungen (Stein et al. 2011). Flashbacks sind als dissoziatives Symptom beschrieben (Burnstein 1985, Frankel 1994). Viele Studien erfassten wenig oder kaum dissoziative Symptomatik, welche durch Panikreaktion oder PTBS-Symptome überspielt werden kann.

5. Zusammenfassung und Perspektiven

Die PTBS ist eine Erkrankung, die sich infolge schwerwiegender Lebensereignisse, sogenannte seelische Traumata, entwickeln kann und die mit wiederkehrenden ungewollten Erinnerungen an dieses Trauma, traumabezogenem Vermeidungsverhalten und einer vegetativen Überregbarkeit einhergeht. Die PTBS wird im DSM-IV den Angststörungen zugerechnet und oft mit der PD verglichen. Ob Patienten mit einer PTBS ähnlich wie Patienten mit einer PD nach der Inhalation von CO₂-haltigen Gasgemischen eine deutlich höhere Panikrate als gesunde Probanden zeigen, ist bisher wenig untersucht.

In dieser Studie wurden zehn PTBS-Patienten, acht Panik-Patienten und zehn gesunde Vergleichskontrollen für die PTBS-Patienten untersucht (vergleichbar hinsichtlich Alter und Geschlecht). Sowohl die Patienten als auch die Probanden wurden internistisch, neurologisch und psychiatrisch voruntersucht sowie mittels psychometrischer Untersuchung charakterisiert. Bevor die Hauptuntersuchung startete, fand bei jedem Patienten und Probanden eine Lungenfunktionsuntersuchung statt.

Nach zwei bis drei Probeatemzügen erfolgte der ausschlaggebende Atemzug mit 35%-igem CO₂-Gasgemisch über eine Sauerstoffmaske aus einer handelsüblichen Sauerstoffflasche. Das Inhalationsvolumen wurde visuell erfasst und dokumentiert. Sodann erfolgte eine freie Symptombeschreibung seitens der Patienten und Probanden. Vor und nach der Untersuchung wurden Angst-, Panik-, PTBS- und dissoziative Symptome mittels verschiedener Skalen erfasst (API, PSS, VAS und ADI).

Die statistische Auswertung zeigte, dass die PTBS-Patienten signifikant stärkere Angst- und Paniksymptome sowie dissoziative Symptome im Vergleich zu den Kontrollprobanden, ähnlich den Panikpatienten, aufwiesen. Interessanterweise ließen sich darüber hinaus bei einigen Patienten durch das Einatmen von CO₂ PTBS-typische Symptome und Flashbacks auslösen (sechs von zehn PTBS-Patienten beschrieben Flashbacks).

Die vorliegende Studie konnte damit erstmals eine erhöhte CO₂-Sensitivität auch bei PTBS-Erkrankten aufzeigen und weist damit auf gemeinsame neurobiologische Mechanismen mit der PD hin.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADI	Acute Dissociation Inventory
ALT	Alanin-Aminotransferase
APA	American Psychological Association
ASI	Anxiety Sensitivity Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CCK-4	Cholecystokinin tetrapeptide
CK	Creatin-Kinase
CO ₂	Kohlendioxid
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
CRP	C-reaktives Protein
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
m-CPP	meta-Chlorphenylpiperazin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EVB	Erythrozytenverteilungsbreite
FEV 1	Einsekundenkapazität
FVC	Vitalkapazität

FDS	Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen
β-HCG	humanes Choriongonadotropin
ICD-10	The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
LSAS	Liebowitz-Soziale-Angst-Skala
MAO-A	Monaminoxidase A
MCV	Mittleres Zellvolumen
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
NIMH	National Institute of Mental Health
PAS	Panik- und Agoraphobie Skala
PD	Panikstörung
PDS	Posttraumatic Stress Diagnostic Scale
PSS	Panic-Symptom-Scale
PST	Persönlichkeitsstörung
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
REM	Rapid Eye Movement
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV für Achse I psychischer Störungen
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analog-Skala

WHO Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sauerstoffflasche mit 35%igem CO ₂	28
Abbildung 2: Mittelwertvergleich Alter.....	33
Abbildung 3: Häufigkeit der Männer/Frauen in den Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD	33
Abbildung 4: Mittelwertvergleich Acute Panic Inventory	34
Abbildung 5: Mittelwertvergleich Panic Symptom Scale	35
Abbildung 6: Mittelwertvergleich Acute Dissociation Inventory	36
Abbildung 7: Mittelwertvergleich Visuelle Analog-Skala Angst	36
Abbildung 8: Mittelwertvergleich Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen in den drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD	38
Abbildung 9: Mittelwertvergleich Childhood Trauma Questionnaire in den drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD	38
Abbildung 10: Mittelwertvergleich Liebowitz Soziale-Angst-Skala in den drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD	39
Abbildung 11: Mittelwerte im Beckschen Depressionsinventar der drei Vergleichsgruppen Kontrollen, PTBS und PD	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der PTBS im DSM-IV (APA 1994).....	7
Tabelle 2: Diagnosekriterien für PD mit/ohne Agoraphobie nach DSM-IV.....	10
Tabelle 3: Kriterien einer Panikattacke nach DSM-IV (APA, 1994)	12
Tabelle 4: Experimentelle Panikprovokation bei PTBS.....	16
Tabelle 5: Daten der Studienteilnehmer	32
Tabelle 6: Mittelwertvergleich für delta Panic Symptom Scale, delta Acute Dissociation Inventory und delta Visuelle Analog-Skala für Angst.....	35
Tabelle 7: Mittelwertvergleich Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen, Childhood Trauma Questionnaire, Liebowitz Soziale-Angst-Skala und Beck- Depressionsinventar	37

Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edn, revised) (DSM-III-R). Washington, DC: APA
- Bailey JE, Argyropoulos SV, Lightman SL, Nutt DJ (2003) Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge. *J Psychopharmacol* 17:252-259
- Bandelow B (1997) Panik und Agoraphobie-Skala (PAS). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe
- Barlow DH, DiNardo PA, Vermilyea BB, Vermilyea J, Blanchard EB (1986) Comorbidity and depression among the anxiety disorders: Issues in diagnosis and classification. *Journal of Nervous and Mental Disease* 174:63-72
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8(1):77-100
- Bernstein EM, Putnam FW (1986) Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *Journal of Nervous and Mental Disease* 174(12):727-735
- Bernstein DP, Fink L (1998) Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-Report Manual. San Antonio TX: The Psychological Corporation. Harcourt Brace & Company
- Bernstein D, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T (2003) Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire 27(2):169-190
- Bertani A, Perna G, Arancio C, Caldirola D, Bellodi L. (1997) Pharmacologic effect of imipramine, paroxetine, and sertraline on 35% carbon dioxide hypersensitivity in panic patients: a double-blind, random, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 17(2):97-101
- Bradwejn J (1993) Neurobiological investigations into the role of cholecystokinin in panic disorder. *J Psychiatr Neurosci* 18:178-188
- Bradwejn J, Koszycki D (1994) Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. *Am J Psychiatry* 151(2):261-263
- Bremner JD, Innis RB, Ng CK, Staib LH, Salomon RM, Bronen RA, et al (1997a) Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54(3):246-254
- Brown TA, McNiff J (2009) Specificity of autonomic arousal to DSM-IV panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 47:487-493

- Burnstein A (1985) Posttraumatic flashbacks, dream disturbances and mental imagery. *J Clin Psychiatry* 46:374-378
- Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, et al. (2001) A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res* 103(2-3):133-145
- Colasanti A, Salamon E, Schruers K, van Diest R, van Duinen M, Griez EJ (2008) Carbon dioxide-induced emotion and respiratory symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 33:3103-3110
- Cogle JR, Feldner MT, Keough ME, Hawkins KA, Fitch KE (2010) Comorbid panic attacks among individuals with posttraumatic stress disorder: associations with traumatic event exposure history, symptoms, and impairment. *J Anxiety Disord* 24:183-188
- Coupland NJ, Lillywhite A, Bell CE, Potokar JP, Nutt DJ (1997) A pilot controlled study of the effects of flumazenil in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 41:988-990
- Cowley DS, Dager SR, Roy-Byrne PP, Avery DH, Dummer DL (1991) Lactate vulnerability after alprazolam versus placebo treatment of panic disorder. *Biol Psychiatry* 30(1):49-56
- Davis LL, Clark DM, Kramer GL, Moeller FG, Petty F (1999) D-fenfluramine challenge in posttraumatic disorder. *Biol Psychiatry* 45(7):928-930
- De Girolamo GM, McFarlane AC (1997). The epidemiology of PTSD: A comprehensive review of the international literature. In Marsella AJ, Friedman M, Gerrity ET, Scurfield RM (Eds.), *Ethnocultural aspects of Posttraumatic Stress Disorder: Issues, research, and clinical applications* (33-85). Washington, DC: American Psychological Association
- Delay RS, Ishiki DM, Avery DH, Wilson LG, Dunner DL (1981) Secondary depression in anxiety disorders. *Comprehensive Psychiatry* 22:612-618
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2006) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10. Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern:Huber
- Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF (1987) Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 20:97-105
- Ehlers A, Steil R, Winter H, Foa EB (1996) Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS). University Warneford Hospital, Department of Psychiatry, Oxford, England
- Fishman SM, Carr DB, Beckett A, Rosenbaum JF (1994) Hypercapnic ventilatory response in patients with panic disorder before and after alprazolam treatment and in pre- and postmenstrual women. *J Psychiatr Res* 28(2):165-170

- Foa EB, Cashman L, Jaycox L, Perry K (1997) The validation of a self-report measure of posttraumatic stress disorder: the posttraumatic diagnostic scale. *Psychological Assessment* 4:445-451
- Frankel FH (1994) The concept of flashbacks in historical perspective. *Int J Clin Exp Hypnosis* 42:321-336
- Goddard AW, Woods SW, Sholomskas DE, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR (1993) Effects of the serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on yohimbine-induced anxiety in panic disorder. *Psychiatry Res* 48:119-133
- Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kinney J, Klein DF (1988) Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 45(1):39-39
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1994) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber
- Javidi H, Yadollahie M (2012) Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Department of Psychology, Marvdasht, Iran. *Int J Occup Environ Med* 3(1):2-9
- Jensen CF, Keller TW, Peskind ER, McFall ME, Veith RC, Martin D, Wilkinson CW, Raskind MA (1997) Behavioral and neuroendocrine responses to sodium lactate infusion in subjects with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 154:266-268
- Jensen CF, Peskind ER, Keller TW, McFall ME, Raskind MA (1998) Comparison of sodium lactate-induced panic symptoms between panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 7:122-125
- Kapfhammer, HP (2000) Posttraumatische Belastungsstörung In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (eds). *Psychiatrie und Psychotherapie (1247-1273)*, Springer Verlag
- Kellner M, Levengood R, Yehuda R, Wiedemann K (1998) Provocation of a posttraumatic flashback by cholecystokinin tetrapeptide? *Am J Psychiatry* 155:1299
- Kellner M, Yehuda R (1999) Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? *Psychoendocrinology* 24:485-504
- Kellner M, Wiedemann K, Yassouridis A, Levengood R, Guo LS, Holsboer F, Yehuda R (2000) Behavioral and endocrine response to cholecystokinin tetrapeptide in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 47:107-111

- Kellner M, Yassouridis A, Hua Y, Wendrich M, Jahn H, Wiedemann K (2002) Intravenous C-type natriuretic peptide augments behavioral and endocrine effects of cholecystokinin tetrapeptide in healthy men. *J Psychiatr Res* 36(1):1-6
- Kellner M, Yassouridis A, Hua Y, Wendrich M, Naber D, Wiedemann K (2002) Trait dissociation affects the behavioral response to cholecystokinin tetrapeptide in healthy man. *Psychiatry Res* 5;111(1):93-96
- Kelly MM, Forsyth JP, Karekla M (2006) Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: an experimental evaluation of panic vulnerability in a non-clinical sample. *Behav Res Ther* 44:1421-1430
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995) Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 52(12):1048-1060
- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE (2006) The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 63:415-424
- Klein DF (1993) False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50:306-317
- Lanius RA, Brand B, Vermetten E, Frewen PA, Spiegel D (2012) The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: rationale, clinical and neurobiological evidence, and implications. *Depress Anxiety* 29(8):701-708
- Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, Spiegel D (2010) Emotion modulation in PTSD: Clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *AM J Psychiatry* 167(6):640-647
- Leonhard K, Telch M, Harrington P (1999) Dissociation in the laboratory: A comparison of strategies. *Behaviour Research and Therapy Inventory* 37:49-61
- Liebowitz MR (1987) Social Phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 22:141-173
- Liedl A & Knaevelsrud C (2008) PTBS und chronische Schmerzen: Entstehung, Aufrechterhaltung und Zusammenhang. *Der Schmerz* 22:644-651
- Lukesch H (1974) Testkriterien des Depressionsinventars von Beck AT. *Psychologische Praxis* 18:60-78
- Mellman TA, Davis GC (1985) Combat-related flashbacks in posttraumatic stress disorder: phenomenology and similarity to panic attacks. *J Clin Psychiatry* 46:379-82
- Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M (2012) Panicogens in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Curr Pharm Des.* 18(35):5608-5618

- Muhtz C, Wester M, Yassouridis A, Wiedemann K, Kellner M (2008) A combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with chronic PTSD first preliminary results. *J Psychiatr Res* 42(8):689-693
- Muhtz C, Braun M, Daneshi J, Kellner M (2010) Carbon-dioxide induced panic and flashbacks in a patient with chronic PTSD before and after successful combined psycho- and pharmacotherapy. *German Journal of Psychiatry* 13
- Nardi AE, Valenca AM, Nascimento I, Mezzasalma MA, Zin WA (2000) Double-blind acute clonazepam vs. placebo in carbon dioxide-induced panic attacks. *Psychiatry Res* 94(2):179-184
- Nixon RD, Bryant RA (2005) Induced arousal and reexperiencing in acute stress disorder. *J Anxiety Disord* 19:587-594
- Ogliari A, Tambs K, Harris JR, Scaini S, Maffei C, Reichborn-Kjennerud T, Battaglia M (2010) The relationships between adverse events, early antecedents, and carbon dioxide reactivity as an intermediate phenotype of panic disorder: a general population study. *Psychother Psychosom* 79:48-55
- Papp LA, Goetz R, Cole R, Klein DF, Jordan F, Liebowitz MR et al (1989) Hypersensitivity to carbon-dioxide in panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 146:779-781
- Perkonigg A, Wittchen HU (1995) Epidemiologie von Angststörungen. In Kasper S, Möller H-J (Hrsg.): *Angst- und Panikerkrankungen* (137-156). Jena, Stuttgart: Fischer
- Pitts FM, Mc Clure JN (1967) Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 277(25):1329-1336
- Rainey JM, Aleem A, Ortiz A, Yeragani V, Pohl R, Berchou R (1987) A laboratory procedure for the induction of flashbacks. *Am J Psychiatry* 144:1317-1319
- Ramsay R, Gorst-Unsworth C, Turner S (1993) Psychiatric morbidity in survivors of organized state violence including torture. A retrospective series. *Br J Psychiatry* 162:55-59
- Randall PK, Bremner JD, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR, Nicolaou AL, Charney DS (1995) Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil in PTSD. *Biol Psychiatry* 38:319-324
- Rapee R (1986) Differential response to hyperventilation in panic disorder and generalized anxiety disorder. *J Abn Psychology* 95:24-28
- Rassovsky Y, Abrams K, Kushner MG (2006) Suffocation and respiratory responses to carbon dioxide and breath holding challenges in individuals with panic disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 60(3):291-298

- Resick PA, Miller MW (2009) Posttraumatic stress disorder: anxiety or traumatic stress disorder? *J Trauma Stress* 22(5):384-390
- Richter P (1991) Zur Konstruktvalidität des Beck-Depressionsinventars bei der Erfassung depressiver Verläufe. Regensburg: Roderer
- Richter P, Werner J, Bastine R (1994) Psychometrische Eigenschaften des Beck-Depressionsinventars (BDI): Ein Überblick. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 23:3-19
- Röhrle, B (1988) Fragebogen zur verhaltenstherapeutischen Diagnostik depressiver Störungen. Ein Kompendium. Tübingen: DGVT
- Safadi G, Bradwejn J (1995) Relationship of panic disorder to posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52(1):76-78
- Sanderson WC, Wetzler S (1990) Five percent carbon dioxide challenge: Valid analogue and Marker of panic disorder? *Biol Psychiatry* 27:689-701
- Saß H, Wittchen H, Zaudig M (2003) Diagnostische Kriterien (DSM-IV-TR). Hogrefe: Göttingen
- Schmidt NB, Richey JA, Buckner JD, Timpano KR (2009) Attention training for a generalized social anxiety disorder 118(1):5-14
- Schweitzer I, Morris P, Hopwood M, Maguire K, Norman T (2004) Prolactin response to d-fenfluramine in combat-related post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 7:291-298
- Shpherd JC, Beck JG, Ohtake PJ (2001) Relationships between the anxiety sensitivity index, the suffocation fear scale, and responses to CO₂ Inhalation. *J Anxiety Disord* 15(3):247-258
- Shlik J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Bradwejn J (1997) Effects of citalopram treatment on behavioural cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 22:332-340
- Silove D, Sinnerbrink I, Field A, Manicavasagar V, Steel Z (1997) Anxiety, depression, and PTSD in asylum-seekers: associations with pre-migration trauma and post-migration stressors. *British Journal of Psychiatry* 170:351-357
- Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolau A et al (1993) Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:266-274
- Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, Nicolaou AL, Nagy LM, Johnson DR, Heninger GR, Charney DS (1997) Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:749-758

- Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, Heninger GR, Charney DS (1993) Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:266-274
- Southwick SM, Morgan CA, Charney DS, High JR (1999) Yohimbine use in a natural setting: effects on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 46(3):442-444
- Stein DJ, Craske MG, Friedman MJ, Phillips KA (2011) Meta-structure issues for the DSM-5: How do anxiety disorders, obsessive-compulsive and related disorders, post-traumatic disorders, and dissociative disorders fit together? *Curr Psychiatry Rep* 13: 248-250
- Strohle A (2000) Increased response to a putative panicogenic placebo administration in female patients with panic disorder. *J Psychiatr Res* 34:439-42
- Talesnik B, Berzak E, Ben-Zion I, Kaplan Z, Benjamin J (2007) Sensitivity to carbon dioxide in drug-naive subjects with post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 41:451-4
- Telch MJ, Rosenfield D, Lee HJ, Pai A (2012) Emotional reactivity to a single inhalation of 35% carbon dioxide and its association with later symptoms of posttraumatic stress disorder and anxiety in soldiers deployed to Iraq. *Arch Gen Psychiatry* 69(11):1161-1168
- Terr LC (1989) Treating psychic trauma in children. *J Trauma Stress* 2:3-20
- Verburg K, Klaassen T, Pols H, Griez E (1998) Comorbid depressive disorder increases vulnerability to the 35% carbon dioxide (CO₂) challenge in panic disorder patients. *J Affect Disord* 49:195-201
- Verburg K, Pols H, de Leeuw M, Griez E (1998) Reliability of the 35% carbon dioxide panic provocation challenge. *Psychiatry Res* 78:207-214
- Van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L (1996). *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society* (303-327). New York, NY, US: Guilford Press
- Von Leupoldt A, Dahme B (2007) Experimental comparison of dyspnoea and pain. *Behav Res Methods* 39(1):137-143
- Wittchen HU (1991) Der Langzeitverlauf unbehandelter Angststörungen: Wie häufig sind Spontanremissionen, *Verhaltenstherapie* 1:273-282
- Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Göttingen
- Woods SW, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR (1990) The effect of long-term imipramine treatment on carbon-dioxide-induced anxiety in panic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 51:505-507

Yegarani VK, Pohl R, Balon R, Rainey JM, Berchou R, Ortiz A (1988) Sodium lactate infusions after treatment with tricyclic antidepressants: behavioural and physiological findings. *Biol Psychiatry* 24(7):767-74

Danksagung

Meinen sehr großen Dank möchte ich den teilnehmenden Patienten sowie Probanden aussprechen, ohne deren Einsatz diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin danke ich besonders herzlich Herrn Prof. Dr. M. Kellner für die Vergabe dieses sehr interessanten und lehrreichen Dissertationsthemas sowie für die Unterstützung bei der gesamten Durchführung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. C. Muhtz danke ich für die wunderbare Betreuung, Unterstützung, Förderung und steten Bemühungen, die ich während meiner Doktorarbeit erfahren durfte. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau M. Braun danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und für die Zusammenarbeit während der Promotion.

Herrn Dr. A. Yassouridis vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München danke ich für die statistische Unterstützung bei dieser Dissertation.

Außerdem danke ich dem gesamten Neurobiologischen Labor für Psychiatrie und Psychotherapie, dessen nette Mitarbeiter mir stets ermöglicht haben, auch in den Abendstunden den Laborraum zu nutzen, in dem die Untersuchungen für diese Doktorarbeit stattfanden.

Besonderen Dank spreche ich meinem Freund Arash aus. Seine positive Lebensenergie und -lust haben mich inspiriert, auf etwas hinzuarbeiten.

Der größte Dank geht an meine Eltern und meinen Bruder Arian, die mir in allen meinen Situationen psychisch, physisch und auch finanziell geholfen haben und mich in der Realisation all meiner Ziele, Träume und Wünsche unterstützen und unterstützt haben. Ohne sie wäre das Medizinstudium nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Name: Jasmine Safieh Daneshi
Geboren: 10.03.1984 im UKE, Hamburg
Geschwister: 1 Bruder (Arian, 33 J.), Assistenzarzt für Radiologie
Eltern: Vater: Mahmoud Daneshi, Prof. für Chemie
Mutter: Dorit Daneshi, Verwaltungsangestellte
Aktivitäten: Volleyball seit 1994, Musik, Tanzen

Schulbildung

1990 - 1994 Grundschule Sethweg (Hamburg-Niendorf)
1994 - 2001 Ohmoor-Gymnasium (Hamburg-Niendorf)
ab 2001 Gymnasiale Oberstufe Stellingen (GST)
2003 Allgemeine Hochschulreife

Studium

2003 07-08/03 Pflegepraktikum Psychiatrie Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf
10/03 Beginn Humanmedizinstudium Universität Hamburg (UKE)
2004 07-08/04 Pflegepraktikum Neurologie UKE Hamburg
2005 08-09/05 Pflegepraktikum Neurologie-Intensiv UKE Hamburg
2007 03/07 1. Ärztliche Prüfung
08-09/07 Famulatur Praxis für Allgemein Chirurgie/Unfallchirurgie
2008 07-08/07 Famulatur Psychiatrie UKE Hamburg
08-09/07 Famulatur Radiologie UKE Hamburg
2009 08-09/09 Famulatur Neurologie Albertinenkrankenhaus
11/09 Stipendium DGPPN-Kongress ICC-Berlin
2010 Praktisches Jahr 02-12/10 Albertinenkrankenhaus
1. Tertial: Innere Medizin
2. Tertial: Neurologie
3. Tertial: Chirurgie

11/10 Vortrag Teildatensatz Dissertation (Kohlendioxid-Reagibilität bei Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung), GAF-Tagung, Charité, Berlin

2011

04-05/11 2. Ärztliche Prüfung

09/11 Assistenzärztin im Friedrich-Ebert-Krankenhaus
Neumünster für Neurologie und Psychiatrie

2012

07/12 Assistenzärztin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
für Psychiatrie und Psychotherapie

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: