

Aus der Abteilung für Verhaltenstherapie der Psychiatrischen und Nervenlinik des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor der Abteilung: Prof. Dr. med. Iver Hand

**Entwicklung der Serumlipidkonzentrationen von Patienten mit  
Panikstörungen unter medikamentöser Behandlung mit Paroxetin**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von  
Swantje Dorothea Matthies  
aus Heilbronn

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 21.01.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. H. Peter

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. I. Hand

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. K. Wiedemann

*Meiner Mutter  
und meinem Vater † gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>   | <b>7</b>  |
| <b>2</b> | <b>Stand der Forschung</b>  | <b>11</b> |
| 2.1      | Die Auswirkungen von Stress auf den Lipidmetabolismus   | 15        |
|          | 2.1.1 Akuter bzw. episodischer Stress   | 15        |
|          | 2.1.2 Chronischer Stress  | 20        |
| 2.2      | Stresseemotionen und Parallelismus mit endokrinen Parametern  | 23        |
| 2.3      | Einfluss von Vorhersagbarkeit und Kontrolle auf die Stressantwort   | 25        |
| 2.4      | Stressanfälligkeit  | 27        |
|          | 2.4.1 Stressanfälligkeit als physiologische Disposition   | 27        |
|          | 2.4.2 Stressanfälligkeit als psychologische und behaviorale Disposition   | 28        |
| 2.5      | Darstellung der Befunde bei Panikstörungen  | 31        |
|          | 2.5.1 Physiologische Korrelate der Panikstörung: Bestehen Hinweise auf eine erhöhte Stressanfälligkeit?             | 31        |
|          | 2.5.2 Die Besonderheit der Panikstörung   | 36        |
|          | 2.5.3 Genetische Faktoren   | 37        |
| 2.6      | Soziodemographische, physiologische, behaviorale und medikamentöse Einflussfaktoren auf die Serumlipidkonzentration | 39        |
|          | <i>Alter</i>  | 39        |
|          | <i>Geschlecht</i>   | 39        |
|          | <i>Ernährung und Gewicht</i>  | 39        |
|          | <i>Bewegung</i>   | 40        |
|          | <i>Plasmavolumen bzw. Hämokonzentration</i>   | 40        |
|          | <i>Rauchen</i>  | 41        |
|          | <i>Paroxetin</i>  | 41        |
| <b>3</b> | <b>Arbeitshypothesen und Fragestellungen</b>  | <b>42</b> |
| <b>4</b> | <b>Material und Methoden</b>  | <b>43</b> |
| 4.1      | Untersuchungsteilnehmer (Ein- und Ausschlusskriterien)  | 43        |
| 4.2      | Beschreibung der Stichprobe   | 44        |
| 4.3      | Untersuchungsdurchführung/-verfahren  | 46        |
| 4.4      | Messinstrumente   | 47        |
|          | 4.4.1 Blut  | 47        |
|          | 4.4.2 Urin  | 47        |
|          | 4.4.3 Psychometrie  | 49        |
|          | <i>Panik- und Agoraphobiefragebogen von Bandelow (PSs und PSf)</i>  | 49        |
|          | <i>Beck-Angstinventar (BAI)</i>   | 49        |
|          | <i>Deutsche Fassung der Fear-Survey-Schedule (FSS)</i>  | 50        |
|          | <i>Beck-Depressionsinventar (BDI)</i>   | 50        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
|          | <i>Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI)</i>  | 50        |
|          | <i>Deutsche Fassung der Toronto Alexithymie Skala (TAS-20)</i>   | 51        |
|          | <i>Maastricht Fragebogen</i>   | 51        |
|          | <i>Ernährungsfragebogen</i>  | 52        |
|          | <i>Bewegungsfragebogen</i>   | 52        |
| 4.5      | Statistische Verfahren   | 52        |
| <b>5</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>54</b> |
| 5.1      | Unterschiede zwischen drop-outs und Studienbeendern  | 54        |
| 5.2      | Hauptfragestellungen   | 54        |
|          | 5.2.1 Veränderung der Angstsymptomatik   | 54        |
|          | 5.2.2 Veränderung der psychometrischen Daten   | 55        |
|          | 5.2.3 Veränderung der Serumlipidkonzentrationen  | 56        |
|          | <i>Veränderungen der Gesamtcholesterinkonzentration</i>  | 56        |
|          | <i>Veränderungen der LDL-Cholesterinfraktion</i>   | 57        |
|          | <i>Veränderungen der HDL-Cholesterinfraktion</i>   | 58        |
|          | <i>Veränderungen der Triglyceridkonzentration</i>  | 59        |
| 5.3      | Nebenfragestellungen   | 61        |
|          | 5.3.1 Veränderung der Katecholaminkonzentrationen  | 61        |
|          | 5.3.2 Zusammenhänge zwischen der Entwicklung der Lipidfraktionen und der Katecholaminkonzentrationen                               | 62        |
|          | 5.3.3 Zusammenhänge zwischen traits und state-anxiety (interindividuell)   | 62        |
|          | 5.3.4 Veränderungen des Body-Mass-Index', von Blutdruck und Herzfrequenz sowie von intervenierenden Variablen                      | 63        |
|          | 5.3.5 Abhängigkeit der Ergebnisse vom Therapieerfolg –Gruppenvergleich<br>Therapieresponder vs. Non-Responder                      | 64        |
|          | <i>Die Veränderungen des Lipidprofils im Gruppenvergleich</i>  | 65        |
|          | <i>Entwicklung der Katecholaminausscheidung im Gruppenvergleich</i>  | 68        |
|          | <i>Die psychometrisch erhobenen Daten im Gruppenvergleich</i>  | 68        |
|          | <i>Veränderungen des Body-Mass-Index', von Blutdruck und Herzfrequenz sowie von intervenierenden Variablen im Gruppenvergleich</i> | 69        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung, Diskussion und Schlussfolgerungen</b>  | <b>70</b> |
| 6.1      | Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung methodischer Aspekte  | 71        |
|          | <i>Repräsentativität</i>   | 71        |
|          | <i>Unterschiede zwischen drop-outs und Studienbeendern</i>   | 72        |
|          | 6.1.1 Veränderungen der Symptomatik und der Laborwerte   | 73        |
|          | <i>Angstsymptomatik</i>  | 73        |
|          | <i>Trait-Variablen und state-anxiety</i>   | 74        |
|          | <i>Psychometrische Messwerte</i>   | 75        |
|          | <i>Serumlipidkonzentrationen</i>   | 76        |
|          | <i>Katecholaminausscheidung und Zusammenhänge mit der Entwicklung des Lipidprofils</i>   | 78        |
|          | <i>Intervenierende Variablen sowie Herzfrequenz und Blutdruck</i>  | 79        |
|          | 6.1.2 Entwicklung der Symptomatik im Gruppenvergleich nach Therapieerfolg  | 79        |

|     |  |     |
|-----|--|-----|
|     | <i>Angstsymptomatik, depressive Symptomatik sowie andere psychometrisch erhobene Daten</i> | 79  |
|     | <i>Lipidprofil</i>   | 80  |
|     | <i>Katecholaminausscheidung</i>  | 82  |
|     | <i>Intervenierende Variablen, Blutdruck und Herzfrequenz</i>                               | 82  |
|     | <i>Kritik</i>  | 83  |
| 6.2 | Implikationen für zukünftige Forschung   | 83  |
| 7   | <b>Literaturverzeichnis</b>  | 86  |
| 8   | <b>Danksagung</b>  | 98  |
| 9   | <b>Lebenslauf</b>  | 99  |
| 10  | <b>Erklärung</b>   | 100 |

# 1 Einleitung

Diese Arbeit wurde im Rahmen der Forschungsgruppe „Angsterkrankungen und Serumlipidkonzentration“ unter Leitung von PD Dr. med. Helmut Peter erstellt. Als Pilot-Studie soll die Untersuchung Aussagen über die Veränderungen somatischer und psychometrisch gemessener Parameter bei Patienten mit Angststörungen unter medikamentöser Behandlung mit Paroxetin ermöglichen. Damit stellt sie eine Erweiterung der bisherigen Forschungsergebnisse im Hinblick auf die Auswirkungen einer medikamentösen Intervention bei diesen Patienten auf die Serumlipide und damit deren möglichen zusätzlichen Profit oder Schaden dar. Erhoben wurden die vorliegenden Daten in Zusammenarbeit mit der verhaltenstherapeutischen Ambulanz der Psychiatrischen- und Nervenambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf (UKE). In die Auswertung gingen auch bereits vorhandene Patientendaten ein. Diese entstammen den Untersuchungen von Frau Janina Fries und Frau Marian Heise.

Die Studie ist als klinische Beobachtung an Patienten mit Panikstörungen mit (ICD 10 F40.01) und ohne Agoraphobie (ICD 10 F41.0) konzipiert. Ihr Design als Prä-Post-Beobachtung einer Intervention soll den Vergleich der Parameter vor Beginn der Behandlung und am Ende des Beobachtungszeitraumes erlauben. Gleichzeitig sollen mögliche Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern ermittelt werden.

Ausgangspunkt der Überlegungen zur jetzigen Untersuchung sind retrospektive Studien aus den achtziger Jahren, die sich mit der Mortalität von Patienten mit Panikstörung beschäftigten und ergaben, dass die kardiovaskulär bedingte Mortalität unter diesen Patienten gegenüber einer Standardpopulation signifikant erhöht ist (Coryell et al 1982; Coryell et al 1986; Noyes et al 1980). Prospektive Studien ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse: Einerseits belegen die Befunde, dass chronische Angst, trait anxiety, Phobien oder Panikstörungen mit einem höheren Risiko verbunden sind, an Arteriosklerose der Karotiden, Schlaganfall oder Koronarer Herzkrankheit zu erkranken und auch daran zu versterben (Kawachi et al 1994a; Kawachi et al 1994b; Paterniti et al 2001; Weissman et al 1990). Andererseits ließ sich in einer großen prospektiven Studie aus dem Jahr 2000 an US-amerikanischem Armeepersonal kein Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit und subklinischer Koronarer Herzkrankheit nachweisen (O'Malley et al 2000).

Grundsätzlich versterben in der Bundesrepublik Deutschland die meisten Menschen an Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems. Die Koronare Herzkrankheit (KHK) war mit 11,2 % aller Todesfälle in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2002 die häufigste Todesursache. Unter den Kreislaufkrankheiten stehen die Herzerkrankungen, besonders die ischämischen Formen, zusammen mit den zerebrovaskulären Erkrankungen an erster Stelle der

Todesursachenstatistik (Statistisches Bundesamt Deutschland 2004). Sie sind einerseits mit einer hohen Letalität, andererseits mit dem Risiko schwerwiegender Behinderung behaftet. Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist durch das Auftreten von arteriosklerotischen Plaques gekennzeichnet. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für deren Entstehung - dies gilt in besonderem Maße für die Koronararteriosklerose - sind Veränderungen des Lipidprofils. Das Lebenszeitrisko für die KHK steigt mit erhöhten Gesamtcholesterinwerten deutlich an. Dies gilt für Männer und Frauen jeden Alters (Lloyd-Jones et al 2003). Eine aktuelle, weltweit durchgeführte Fall-Kontroll-Studie mit über 15.000 Fällen weist auf die über Kulturen und Ethnien hinweg bedeutsame Rolle von neun Risikofaktoren hin, die mit dem Auftreten von Myokardinfarkten verbunden sind. Unter den wichtigsten fanden sich ein verändertes Lipidprofil, Rauchen und auch psychosoziale Faktoren (Yusuf et al 2004). Was die Veränderungen des Lipidprofils betrifft, sind insbesondere ein Ansteigen der LDL- und unabhängig davon auch das gegensinnige Verhalten der HDL-Cholesterin-Fraktion für das Auftreten von Arteriosklerose verantwortlich. Es gibt Evidenz dafür, dass durch Lipidsenkung (genauer LDL-Reduktion und HDL-Erhöhung), sei es durch allgemeine Maßnahmen wie Diät und Sport oder durch medikamentöse Behandlung mit einem Statin, das Risiko für das Auftreten und Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen gesenkt werden kann (Chapman et al 2004; Evans et al 2004). Wenn auch der Benefit einer lipidsenkenden Therapie bei Patienten nach einem Schlaganfall in einem vorliegenden Cochrane Review bisher nicht nachgewiesen werden konnte (Manktelow et al 2002), profitierten Patienten mit einer vorbestehenden KHK deutlich von einer solchen Therapie (Anonymous 1994), sowohl bzgl. der Gesamtmortalität (was auf eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos zurückzuführen war), als auch bzgl. des Schlaganfallrisikos (Gubitz and Sandercock 2000; Hebert et al 1997; Sandercock 2001). Die Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität, Inzidenz von Herzinfarkten und generell von kardiovaskulären Ereignissen nach Lipidsenkung, ließ sich auch für Frauen mit bereits bestehender KHK nachweisen, eine Population die ebenso wie die über 80-jährigen bisher vernachlässigt worden war (Li et al 2004; Walsh and Pignone 2004; Yee and Fong 1998). Die besten Ergebnisse der lipidsenkenden Therapie wurden bei Hochrisikopatienten erzielt, so dass für diese eine besonders aggressive Lipidsenkung angestrebt wird (McKenney 2003; Rader 2003; Spratt 2004; Stein 2003). Auch gibt es einzelne Studien, die den Statinen eine Rolle in der Primärprävention der KHK bei Patienten mit nur moderat erhöhten Cholesterinwerten zuschreiben (Tonkin and Ryan 1999).

Ein Erklärungsansatz für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Panikstörung beruht auf Ergebnissen aus der Stressforschung, die gezeigt haben, dass unter dem Einfluss von



Stresshormonen die Lipolyse induziert wird und konsekutiv die Cholesterinspiegel im Blut ansteigen (Brindley et al 1993; Brindley and Rolland 1989).

Über eine möglicherweise dauerhafte Erhöhung der Stresshormone bei Panikpatienten wird berichtet (Abelson et al 1996; Nesse et al 1984; Villacres et al 1987). Denkbar ist, dass diese Patienten unter einer neuroendokrinen Dysregulation leiden, die sich in einer veränderten Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Kathol et al 1988) mit z. B. noradrenerger Hyperaktivität (Yeragani et al 1990) niederschlägt und konsekutiv zur Erhöhung der Serumlipide beiträgt. Möglicherweise haben also Patienten mit Panikstörung dauerhaft erhöhte Cholesterinwerte, die zur Entstehung von Arteriosklerose und damit zur Genese der bekannten kardiovaskulären Folgeerkrankungen beitragen.

Mehrere Studien haben zu widersprüchlichen Ergebnissen bzgl. des Lipidprofils bei Panikpatienten geführt: Einige berichten über hochnormale oder erhöhte Serumlipidkonzentrationen bei Patienten mit Panik-Störung (Agargun et al 1998; Agargun et al 1996; Bajwa et al 1992; Freedman et al 1995; Hayward et al 1989; Reifman and Windle 1993; Shioiri et al 1996; Shioiri et al 2000). Peter fand erhöhte Serumcholesterinspiegel bei Patienten mit Angststörungen und auch bei Probanden mit Zwangsstörungen (Peter et al 2002; Peter et al 2000), die nach der DSM-IV-Klassifikation dem Angstspektrum zugeordnet werden. Normale Serumcholesterinspiegel bei Panikpatienten fand hingegen Tancer (Tancer et al 1990).

Eine dieser Studien untersuchte die Auswirkungen einer anxiolytischen medikamentösen Behandlung mit einem Benzodiazepin auf die Triglyceridspiegel bei Patienten mit Panikerkrankungen (Shioiri et al 1996) und berichtet über eine Normalisierung derselben. In einer neueren Studie aus dem Jahr 2003 wurde ein Ansteigen der Cholesterinwerte unter Behandlung mit Sertralin über 4,5 bis 13,5 Monate beobachtet (Bailey and Le Melledo 2003).

In der Studiengruppe um PD Dr. Helmut Peter wird auf Grund der bisherigen Studienergebnisse eine Erhöhung der Serumlipidwerte bei Angstpatienten für sehr wahrscheinlich gehalten. Die Auswirkungen einer medikamentösen Behandlung auf das Lipidprofil bei Panikpatienten hingegen sind kaum erforscht. Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, das Verhalten der Lipidstoffwechselfparameter unter medikamentöser Therapie mit Paroxetin zu beobachten. Sie geht davon aus, dass Patienten mit Panikstörungen durch die Panikattacken episodenhaftem oder gar dauerhaftem Stress ausgesetzt sind, der zu potentiell gefährlichen Veränderungen des Lipidprofils führen kann. Denn die Panikattacken gleichen physiologisch einer Stressreaktion (Herz- und Atemfrequenzerhöhung, Mundtrockenheit, Schwitzen, Anspannung etc.). Eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung mit Symptomreduktion, d. h. Reduktion der Anzahl der Panikattacken und des allgemeinen Angstniveaus, könnte einer Stressreduktion gleichzusetzen

sein und im Sinne einer positiven Spirale günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil und hier insbesondere auf die Lipidspiegel haben.

Welche Befunde finden sich in der Forschungsliteratur zu der beobachteten Assoziation von Panikstörungen und hohen Serumcholesterinwerten?

## 2 Stand der Forschung

Für die Entstehung von Arteriosklerose, KHK und akutem Herzinfarkt wird von einer „multiple risk theory“ ausgegangen. Das bedeutet, dass es keinen einfachen kausalen Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und der Pathogenese dieser Erkrankungen gibt, sondern dass vielmehr viele Ereignisse auf unterschiedlichen Ebenen des Organismus zusammenkommen müssen, um deren Entstehung zu erklären. Einige dieser Faktoren stellen vermutlich Dispositionen dar, die ein Individuum sensibel machen für Einflüsse, die die Entstehung einer Krankheit begünstigen. Diese Dispositionen können auf verschiedenen Ebenen gefunden werden: sie können physiologischer, behavioraler oder psychosozialer Natur sein. So kann für die oben genannten Erkrankungen von einer genetischen Disposition ausgegangen werden, die für bestimmte biologische und psychische Mechanismen verantwortlich zeichnet. Diese Disposition wird allerdings variiert durch die psychosozialen Erfahrungen, Umgebungen und Lernprozesse, denen ein Individuum während seines Lebens unterworfen ist. Seine spezifischen angelegten und erlernten Reaktionsmechanismen werden die Antwort auf bestimmte Stressoren bestimmen, denen es ausgesetzt ist. Bestimmte psychosoziale Faktoren wirken möglicherweise als Trigger auf eine erbliche Prädisposition. Knox und McCann sprechen in diesem Zusammenhang von „biobehavioral interactions“ (Knox and McCann 1993), Interaktionen zwischen Organismusvariablen z. B. metabolischer Art und dessen Verhalten, die zur Atherogenese beitragen.

Die verschiedenen bekannten Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose stehen, wenn man sie unvoreingenommen betrachtet, beziehungslos nebeneinander. Sie sind zunächst nur statistisch bestimmte Indikatoren für eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit. Ziel zukünftiger Forschung und auch dieser Untersuchung ist es, möglicherweise weitere Risikofaktoren zu finden und v.a. zu strukturieren, d. h. Beziehungen zwischen diesen Einflussgrößen zu spezifizieren.

Die beobachtete erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Panikpatienten ist ein Anzeichen dafür, dass diese Störung mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einhergeht, wie sie in prospektiven Studien an herzgesunden Patienten mit Angstsymptomatik, hoher trait anxiety oder diagnostizierter Panikstörung für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bzw. für das Fortschreiten einer Arteriosklerose der Karotiden nachgewiesen wurde (Kawachi et al 1994a; Kawachi et al 1994b; Paterniti et al 2001; Weissman et al 1990). Auf den negativen Einfluss von Ängstlichkeit auf das outcome von bereits erkrankten KHK-Patienten und auch die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes ist hingewiesen worden (Januzzi et al 2000). Somit könnte die

Panikstörung als ein Risikofaktor für die Entstehung von KHK, deren Fortschreiten und das Auftreten von akuten kardiovaskulären Ereignissen betrachtet werden.

Der in dieser Studie vorausgesetzte Erklärungszusammenhang geht von einem Parallelismus zwischen Reaktionen des Organismus auf Stress bzw. Auswirkungen von Stress und den Geschehnissen bei Panikattacken aus. Zunächst soll der Frage nachgegangen werden, wie sich Stress definieren lässt und ob Panik mit Stress gleichgesetzt werden kann. Denn mit dem Wort „Stress“ verknüpfen sich unterschiedliche Bedeutungen. Zunächst kann Stress als belastendes Ereignis, auch Stressor, verstanden werden, dem ein Organismus ausgesetzt ist. Andererseits meint man mit Stress manches Mal auch die Reaktion eines Organismus auf einen Reiz (so z. B. Stressreaktion, Stresserleben, Stresseemotionen). In einem anderen Modell wird Stress als intervenierende Variable zwischen Reiz und Reaktion, gleichsam als vermittelnder Prozess vorgestellt. Schließlich kann Stress als transaktionaler Prozess im Sinne einer reziproken Interaktion zwischen Individuum und Umwelt verstanden werden. Diese Bedeutung wird im transaktionalen Stressmodell nach Lazarus spezifiziert (Lazarus 1966) und soll hier im Vordergrund stehen.

Das Wort „Stress“ wurde in den 50er Jahren von Hans Selye geprägt, angelehnt an Forschung über Homöostase aus den 30er Jahren von W. B. Cannon. Er beschrieb 1936 in „Nature“ das später so genannte „General Adaptation Syndrome“ als eine uniforme hormonale (Kortikosteroid-) Antwort des autonomen Nervensystems auf akut schädigende Einflüsse (Selye 1950), die dem Wiedererreichen von Homöostase dient. Dieses Stimulus-Response-Konzept wurde v. a. nach dem 2. Weltkrieg als lineares Modell benutzt, um die Entstehung vieler Krankheiten (ein Beispiel sind gastrale Erosionen) sozusagen aus dem Scheitern der Wiederherstellung von Homöostase zu erklären.

Mason interessierte sich in den 70er Jahren für das Verhältnis von psychologischen Faktoren, „emotional stress“, zu endokrinen Veränderungen. Er ging davon aus, dass Überleben durch angepasste, spezifisch auf den Stressor passende Reaktionen möglich sei. In diese Richtung deutet auch eine der wichtigsten Definitionen von Stress als „demands that tax or exceed the resources of the system“ (Weiner 1992), sozusagen als Anforderungen, die das Überleben bedrohen, und die Theorie des Coping, die von Lazarus entwickelt wurde.

Es gibt bis heute keine einheitliche Definition von Stress. Stress kann als innerer emotionaler Zustand, als physiologischer Zustand, als metabolische Antwort auf die Ausschüttung von Stresshormonen (Brindley and Rolland 1989), als Verhalten, als persönliche Veranlagung, als Stimulus-Reaktions-Kontingenz, als passives Ausgesetzt-Sein oder als aktiver Prozess begriffen

werden. Am ehesten kann man heute von spezifischen stressreichen Erfahrungen sprechen, die einen aktiven Prozess der Auseinandersetzung mit einem Hindernis, einer Herausforderung, einer Gefahr oder Bedrohung in Gang setzen. Der Organismus ist als Handelnder mit seinen Erfahrungen (Erfahrung in seinem dreifachen Sinn von Wahrnehmung, Teilnahme an etwas und bereits erworbene/s Kenntnis/Wissen oder Fähigkeit) aktiv an diesem Prozess beteiligt. „Therefore it is not the event per se that is stressful but how it is perceived by, and the meaning it has to the beholder. Whether a response is possible, adequate, and appropriate or not has consequences.“ (Weiner 1992). Das oben bereits erwähnte transaktionale Stressmodell betont also die Interaktion zwischen den Anforderungsmerkmalen eines Stressors und der Person mit ihren gegenwärtigen Ressourcen. Der Bewältigungsprozess wird als dynamisches Geschehen betrachtet, das in fortgesetzter Interaktion (=Transaktion) zwischen der Person und der Umwelt abläuft. Dieser Prozess lässt sich vereinfacht in vier Teile gliedern. Der Wahrnehmung des Stressors folgt ein kognitiver Bewertungsprozess, der emotionale und physiologische Reaktionen und schließlich Copingverhalten zur Folge hat. Das Copingverhalten wiederum kann die Wahrnehmung des Stressors modifizieren, so dass der Prozess erneut unter veränderten Vorzeichen abläuft. Als bedeutsame interagierende Einflüsse erweisen sich beispielsweise Persönlichkeitsfaktoren, soziale Faktoren oder bereits vorbestehende Dispositionen (vgl. Abb. 2.1 unter Hervorhebung der für diese Arbeit relevanten Ebenen).

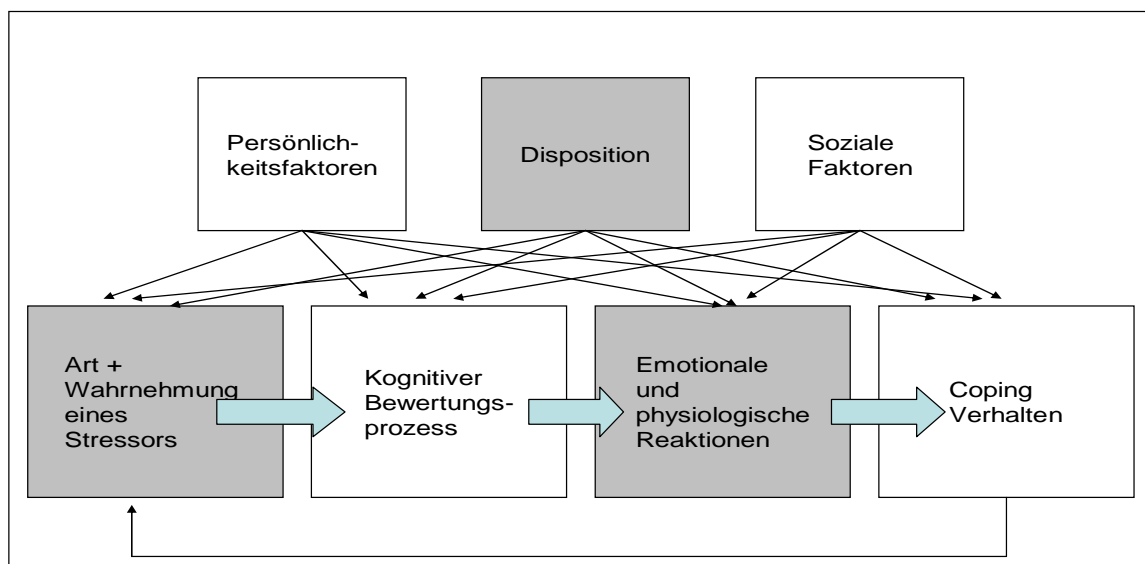


Abb. 2.1 Transaktionales Stressmodell (modifiziert nach Perrez et al 1998)

Die Frage ist nun, ob die Panikstörung eine Stresserkrankung ist, nicht im Sinne von Pathogenese, als vielmehr: Bedeutet die Tatsache, eine Panikstörung zu haben, wiederholt unter

akutem Stress zu stehen bzw. gar chronischem Stress ausgesetzt zu sein? Die Beobachtung zeigt, dass während einer Panikattacke ähnliche körperliche Veränderungen auftreten wie in einer akuten Stresssituation. So zeigen sich während einer Panikattacke Anzeichen von erhöhter Aktivität des Sympathikus wie Erhöhung der Herzfrequenz, Mundtrockenheit, Schwitzen, erhöhte Atemfrequenz, hoher Muskeltonus und Blutdruckerhöhung. Zeigt sich dieser Parallelismus auch auf anderen Ebenen des transaktionalen Stressmodells?

Um diese Frage zu beantworten, sollen in der Darstellung des Forschungsstandes zunächst die Befunde aus der Stressforschung dargestellt werden, die eine Stellungnahme zu den metabolischen Auswirkungen von Stress insbesondere auf den Lipidmetabolismus erlauben, wobei eine differenzierte Betrachtung von verschiedenen Arten von Stressoren (akut vs. episodisch vs. chronisch) erfolgen soll. Sodann sollen die emotionalen Reaktionen auf Stress und der Zusammenhang mit den verschiedenen im Falle von Stress ausgeschütteten Hormonen beschrieben werden. Außerdem wird sich ein Abschnitt mit der modulierenden Rolle von Vorhersagbarkeit des stressauslösenden Reizes bzw. Kontrolle über diesen beschäftigen. Auch hier soll der Einfluss auf die Stresshormonantwort im Vordergrund stehen. Dann soll es um die dispositionale Betrachtung der Stressreaktion als abhängig von der individuellen Stressanfälligkeit gehen. Dazu werden Forschungsergebnisse herangezogen, die für eine physiologische Disposition zu erhöhter Stressanfälligkeit bzw. für eine psychologische, behaviorale Disposition sprechen. Hierbei werden die oben genannten interagierenden Persönlichkeitsfaktoren als dispositionale Faktoren betrachtet.

In einem zweiten Schritt wird der Versuch unternommen die Auswirkungen der Panikstörung als parallel zu den Veränderungen durch Stress zu betrachten. Zunächst wird die Frage gestellt, ob sich die unter Stress beobachteten hormonellen Veränderungen auch bei der Panikstörung finden und ob bei der Panikstörung eine Disposition für erhöhte physiologische Stressanfälligkeit eine Rolle spielen könnte. Sodann werden die Besonderheiten der Panikstörung in Bezug auf Vorhersagbarkeit und Kontrolle dargestellt. Schließlich wird zu fragen sein, ob sich die betrachteten Veränderungen des Lipidmetabolismus unter Stress auch bei Patienten mit Panikstörung zeigen. In einem letzten Abschnitt sollen die bisherigen Ergebnisse aus der Forschung zu genetischen Dispositionen für Angsterkrankungen kurz dargestellt werden.

## 2.1 Die Auswirkungen von Stress auf den Lipidmetabolismus

### 2.1.1 Akuter bzw. episodischer Stress

Rosenman fasst in seinem Review-Artikel Studien aus den Jahren 1951 bis 1992 zusammen, die darauf hinweisen, dass akuter Stress kurzfristige Erhöhungen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, freien Fettsäuren und Triglyceriden mit sich bringen kann, die bei verschiedenen Individuen verschieden hoch ausfallen und teilweise von starker Ausprägung sein können (Rosenman 1993). So zeigte sich für tägliche Lipidspiegelschwankungen, dass im Gegensatz zu Personen mit über den Tag stabilen, Probanden mit labilen Lipidspiegeln auf hervorgerufenen Stress mit einer Erhöhung der Lipidlevel um bis zu 24 Prozent reagierten (Peterson et al 1960). Die von Rosenman zitierten Studien untersuchten Stresssituationen von verschiedener Natur. Diese reichen von selbst wahrgenommenem Stress bei der Arbeit, über künstlich z. B. durch ein Interview hervorgerufenen Stress, Examenstress (Francis 1979) und emotional belastende Ereignisse (Dimsdale and Herd 1982) bis zu extremen, Stress hervorrufenden Situationen wie z. B. erste Flüge von Luftwaffenpiloten oder Trainingsperioden von amerikanischen Kampftauchern.

Die Periode von 1962 bis 1982 wird von einem Review-Artikel abgedeckt, in dem die Auswirkungen von emotionalem arousal auf die Lipidspiegel betrachtet wurden (Dimsdale and Herd 1982). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich während psychologischem Stress die freien Fettsäuren in fast allen untersuchten Studien und das Gesamtcholesterin in den meisten Studien als erhöht erwiesen. Dieser Review wurde dann für die Jahre 1982 bis 1992 fortgeführt (Niaura et al 1992), v. a. im Hinblick auf Studien mit lebensnahen Stressoren und auch solche, die die Veränderungen des Lipidprofils als Antwort auf experimentell erzeugte Stressoren untersuchten. Niaura systematisiert die betrachteten Stresssituationen als akut, episodisch und chronisch. Die Datenlage weist deutlich darauf hin, dass es unter akutem Stress zu einer kurzfristigen Erhöhung der freien Fettsäuren kommt. Einige Studien fanden auch eine Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Lipoproteine. Neuer Studien bestätigen dies (McCann et al 1995; Stoney et al 1997; Stoney et al 1999).

Für episodisch auftretende Stresssituationen sind Niauras Schlussfolgerungen gemischt. Ein Beispiel einer solchen Studie sei hier wegen ihrer typischen Untersuchungssituation genannt: Francis untersuchte in einer longitudinalen Studie zwanzig Krankengymnastikstudenten zwischen 18 und 30 Jahren über zehn Wochen während ihres Winterstudienquartals im Hinblick auf

hormonale Veränderungen und Alterationen des Lipidprofils. Er fand im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt nach den Weihnachtsferien einen Anstieg des basalen Serumkortisols nach dem zehnten Tag des Semesters und zwei peaks mit etwa sechsfacher Erhöhung der Kortisolwerte zum Zeitpunkt der beiden ins Semester fallenden Examina. Gesamt- und LDL-Cholesterin stiegen schon nach dem ersten Semestertag signifikant an und blieben während der gesamten Beobachtungszeit erhöht. Außerdem kam es zu zwei peaks, die jeweils etwa 10 bis 12 Tage nach Semesterbeginn und nach den ersten Examina auftraten. HDL-Cholesterin blieb weitgehend konstant (Francis 1979). Die zitierten Studien, die zumeist Medizinstudenten vor und nach Examina untersuchten, zeigten kein konsistentes Ergebnis. Viele fanden keinen Zusammenhang zwischen Serumlipiden und Stressperioden, einige fanden eine Erhöhung des Gesamtcholesterins. Niaura schränkt die Interpretierbarkeit dieser Studien auch deswegen ein, weil ihr methodisches Vorgehen zumeist keine Kontrollgruppe zum Vergleich einschloss.

Die Erhöhung der Cholesterinwerte im akuten Stress-state wird durch Tierexperimente mit Ratten bestätigt, die mit unvorhersehbaren und unkontrollierbaren Elektroschocks behandelt wurden. Dies zeigte sich im Gegensatz zu jenen Tieren, die fliehen oder vermeiden konnten und erst recht zu jenen, die keinem aversiven Reiz ausgesetzt waren (Berger et al 1980). Allerdings wird auch vom Gegenteil, einer niedrigeren Triglyceridkonzentration nach Schockbehandlung, berichtet (Starzec et al 1981).

Rosenman geht davon aus, dass die Variabilität der Cholesterinwerte als Antwort auf verschiedene Stressoren und bei verschiedenen Individuen, auf eine modulierende Rolle des autonomen Nervensystems schließen lässt, wie sie schon seit Selyes Studien in den 50er Jahren postuliert wird (Rosenman 1993). Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass unter Stress die Herzfrequenz und der Blutdruck ansteigen und viele andere Anzeichen von sympathischem arousal wie z. B. Mundtrockenheit, Schwitzen, erhöhte Atemfrequenz und hoher Muskeltonus etc. wahrnehmbar werden. Dem zu Grunde liegt die Erhöhung der Stresshormone, Kortisol und Katecholamine, die im Blut bzw. deren Ausscheidung im Urin gemessen werden kann (Brindley et al 1993). Als Beispiel hierfür sei die Untersuchung von Doornen genannt, der männliche Studenten als Probanden gewann, deren Adrenalin- und Noradrenalinpiegel im Urin sich am Tage der Verteidigung ihrer Dissertation im Gegensatz zu einem Wochen später angesetzten Kontrolltermin als signifikant erhöht erwiesen (Doornen and Blokland 1989). Auch fand er - wiederum bei männlichen Studenten - am Tage eines Universitätsexamens signifikant höhere Adrenalinwerte als zum Kontrollzeitpunkt (Doornen and Blokland 1987).

Viele Studien mit verschiedenen Stressoren bestätigen diese Ergebnisse (Stoney et al 1988) und es ist zum Allgemeingut geworden, dass im Laufe einer sogenannten „fight-and-flight-Reaktion“ via



Hypothalamus sowohl das Nebennierenmark zur Ausschüttung von Adrenalin (Epinephrin) und Noradrenalin (Norepinephrin) angeregt wird als auch über die Hypophyse und die Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) die Nebennierenrinde zur Freisetzung von Kortisol. Letztendlich führt diese unspezifische Stressreaktion, was den Lipidmetabolismus betrifft, zu einer Bereitstellung von Energiereserven, die es erlauben auf die akute Stresssituation und ihre Anforderungen zu reagieren und dabei die bereitgestellte Energie zu verbrauchen.

Folgende Forschungsergebnisse stützen diese Aussagen und illustrieren die metabolische Antwort auf akuten Stress: Schon 1950 wurde bekannt, dass Patienten unter dauernder Behandlung mit Glukokortikoiden oder ACTH eine Erhöhung des Gesamtcholesterins zeigten (Adlersberg et al 1950). Hjemdahl und Linde beschrieben, dass nach intravenöser Infusion von Katecholaminen sowohl beim Kalb als auch beim Menschen Glycerin als Indikator für Lipolyse anstieg (Hjemdahl and Linde 1983). McCann berichtet von einer Erhöhung der freien Fettsäuren bei Männern sowohl nach Epinephrin-Infusion als auch nach psychologischem Stress (McCann et al 1995). Cynomolgusäffchen, die im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die mit Kochsalz behandelt wurde, eine Adrenalininfusion erhielten, zeigten einen Anstieg des Gesamtcholesterins um fünfzehn Prozent (Dimsdale et al 1983). Die Infusion von Noradrenalin bei Kaninchen führte zur Erhöhung von Triglyceriden und very-low-density lipoproteins (VLDL) und bei einer Untergruppe, die cholesterinreich ernährt wurde, zusätzlich zum Anstieg von low-density lipoprotein- (LDL-) und Gesamtcholesterin (O'Donnell et al 1988). McCann untersuchte Probanden mit normalen Cholesterinwerten und solche mit Hyperlipidämie auf Veränderungen des Lipidprofils nach Epinephrin(Adrenalin)infusion, also pharmakologischem Stress, und nach mentalem Stress (Kopfrechnen) im Vergleich zu einer Kontrolluntersuchung in Ruhe. Die Konzentration von freien Fettsäuren im Blut stieg nach Adrenalininfusion stark an und erhöhte sich in der psychologischen Stresssituation. Auch die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL-, VLDL- und high-density lipoprotein- (HDL-) Cholesterin stiegen im Vergleich zur Kontrolluntersuchung bei beiden untersuchten Gruppen an (McCann et al 1995).

Wie können nun die bisher genannten Befunde zusammengefasst und modellhaft erklärt werden? Um das weiter unten erklärte Modell der stress-induzierten Lipolyse besser verstehen zu können, sei hier noch einmal in Kürze die Funktion der einzelnen Lipoproteinfraktionen erklärt: Mit der Nahrung aufgenommenen Fette werden im Verdauungstrakt von Lipasen in Cholesterin und freie Fettsäuren hydrolysiert, sodann verestert und in sogenannten Chylomikronen über das Lymphgefäßsystem in den Blutkreislauf aufgenommen, wo sie sich mit Apolipoproteinen verbinden und transportiert werden. In den Kapillaren werden die in den Chylomikronen

enthaltenen Triglyceride von der Lipoproteinlipase zu freien Fettsäuren hydrolysiert. Von Fettzellen werden diese zur Speicherung und von Muskelzellen zur  $\beta$ -Oxidation aufgenommen. Der cholesterinreiche Chylomikronrest wird von der Leber aufgenommen. Das so zugeführte exogene Cholesterin reduziert die endogene Cholesterinproduktion der Leber etwas.

Die endogen in der Leber produzierten Lipide (Cholesterin und Triglyceride) werden von der Leber als VLDL-Komplex (enthält Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide und Apolipoprotein) in den Kreislauf abgegeben und versorgen wiederum Fett- und Muskelgewebe mit Triglyceriden, welche durch die Lipoproteinlipase aus dem Komplex gelöst werden. Der VLDL-Rest wird in LDL umgewandelt. D. h. LDL transportieren fast ausschließlich in der Leber hergestelltes Cholesterin, da die Triglyceride bereits in der Peripherie abgegeben wurden. Fast alle Zellen können LDL über LDL-Rezeptoren aufnehmen und so an den Grundstoff der Membran- bzw. Steroidsynthese gelangen.

HDL werden einerseits von der Leber andererseits auch von den Epithelzellen des Dünndarms in Form von Vorgängerpartikeln sezerniert. Sie enthalten fast ausschließlich Phospholipide und Proteine und können Cholesterin in der Zirkulation aufnehmen und verestern. Sie bewerkstelligen so einen umgekehrten Cholesterintransport von der Peripherie zur Leber, so dass Cholesterin über die Galle ausgeschieden werden kann (cholesterin-entsorgende Wirkung).

Unter dem Begriff *stress-induzierte Lipolyse* wird die unter dem Einfluss von Stresshormonen (Katecholamine und Kortisol) stattfindende Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe verstanden (Brindley et al 1993). Sowohl Kortisol als auch freie Fettsäuren führen am Gewebe zu einer Insulinresistenz. Gleichzeitig steigert Kortisol die Empfindlichkeit der Gewebe gegenüber dem lipolytischen Effekt der Katecholamine (permissiver Effekt). Das würde bedeuten, dass ein Körper mit chronisch erhöhten Kortisolspiegeln (Steroidhormone sind langsam reagierende messenger, weil erst ein intrazellulärer Rezeptor besetzt werden muss, um die notwendige Transkription in Gang zu setzen), empfindlicher auf die im akuten Fall ausgeschütteten, schnell wirkenden Katecholamine reagieren wird. Anders ausgedrückt, haben verminderte Insulin- und erhöhte Katecholaminaktivität Lipolyse zur Folge und erhöhen derart die Freisetzung von Fettsäuren und Glycerin aus den Fettdepots.

Im Muskel bewirken erhöhte Kortisol- und verminderte Insulinaktivität eine Freisetzung von Aminosäuren aus Muskelprotein. Diese Aminosäuren dienen als Vorläufer für die Gluconeogenese, die unter Kortisoleinfluss in der Leber gesteigert wird. Ebenfalls in der Leber wird die Triglyceridsynthese unter Kortisolwirkung erhöht. Sie wird gleichzeitig durch das hohe Angebot freier Fettsäuren vorangetrieben.

Die freien Fettsäuren werden in der Leber zu VLDL-Cholesterin umgewandelt. Kortisol begünstigt in vitro die Sekretion von VLDL aus der Leber (Martin-Sanz et al 1990). VLDL wiederum werden in den Kapillaren durch die Lipoproteinlipase abgebaut. Sie werden unter Abgabe von Triglyceriden zu LDL umgewandelt, welche den Grossteil des Cholesterins im Blut transportieren. Kortisol hemmt die Lipoproteinlipase und damit den Abbau von VLDL.

Ein spezieller LDL-Rezeptor in der Leber bindet LDL. Die LDL-Partikel werden durch Endocytose in die Leber aufgenommen und abgebaut. Das aus dem Abbau resultierende freie Cholesterin reguliert die Aktivität des mikrosomalen Enzyms 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) Reduktase, des geschwindigkeitsregulierenden Enzyms der Cholesterinsynthese. Cholesterin wird dann über die Galle ausgeschieden bzw. einer intestinalen Reabsorption zugeführt. Insulin steigert die Expression des LDL-Rezeptors und damit die Degradation von LDL in der Leber, Kortisol senkt sie und führt so zu einem verminderten LDL-uptake aus dem Kreislauf in die Leber und so zu einer verspäteten Cholesterinexkretion via Galle (Brindley et al 1993; Brindley and Rolland 1989).

Auch Katecholamine führen zu Lipolyse und zu Mobilisierung von Fettsäuren und Glycerin aus Depots. Die freien Fettsäuren wiederum gehen in die hepatische Triglyceridsynthese ein. Zudem supprimieren die Katecholamine Bindung, Akkumulation und Abbau von Marker-LDL in menschlichen mononukleären Leukozyten. Da die biochemischen Eigenheiten von hepatischen und extrahepatischen LDL-Rezeptoren sehr ähnlich sind (Brown et al 1981), kann man davon ausgehen, dass sie dies auch an anderen Zellen tun. Vermutlich wird ihre Wirkung über  $\beta$ 2-adrenerge Rezeptoren vermittelt (Krone et al 1988) und führt zu einer verringerten LDL-Rezeptor-Anzahl (Krone et al 1988; Rosenman 1993). Die LDL-Rezeptor-Anzahl verhält sich in diesen Fällen gerade umgekehrt proportional zu den Cholesterinwerten im Blut. Das heißt, hohe Cholesterinwerte bei Individuen mit hohen Katecholamin oder/und Kortisolspiegeln könnten der verminderten Entfernung von LDL aus dem Kreislauf zuzuschreiben sein, welche wiederum durch eine Supprimierung von LDL-Rezeptoren verursacht wird.

Allerdings haben Katecholamine kurzfristig auch gegenteilige Effekte. So führen sie zur Aktivierung der  $\beta$ -Oxidation, d. h. zum Abbau von Fettsäuren, zur Verminderung der VLDL-Sekretion und zur erhöhten LDL-Rezeptor-Expression. Diese Wirkungen könnten die protektiven Auswirkungen von Sport-induziertem Stress widerspiegeln (Brindley et al 1993).

Zusammengefasst bedeutet dies, dass die unter Stress auftretende Ausschüttung von Kortisol und Katecholaminen, den Gegenspielern des Insulins, zu einer Mobilisation von Fettsäuren, einer erleichterten Triglyceridsynthese und zu einem verminderten Abbau von Cholesterin und Lipoproteinen führt, was zu der beobachteten Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie

führt. Dabei ist zu beachten, dass die Katecholamine der kurzfristigen Bereitstellung von Energie dienen, während die Glukokortikoide auch insulinsynergistische Effekte im Sinne von Energiespeicherung (Synthese von Glykogen und Fettsäuren in der Leber sowie Umlenken der Fettsäuren vom Muskel ins Fettgewebe) haben. Kurzfristiger Stress z. B. körperliche Übungen scheinen keinen nachteiligen Effekt zu haben, weil die bereitgestellte Energie sofort genutzt und verbraucht werden kann. Psychischer Stress führt aber eben oft nicht zu Bewegung und Energieverbrauch. Fettsäuren stauen sich an, werden in der Leber zu Triglyceriden umgewandelt oder alternativ in Form von VLDL aus der Leber sezerniert. Dann spielt sich die oben beschriebene Kaskade unter dem Einfluss der Stresshormone kontraproduktiv im Sinne einer arteriosklerosebegünstigenden Konstellation ab.

### 2.1.2 Chronischer Stress

Während ein Zusammenhang zwischen akutem bzw. episodischem Stress und einer kurzfristigen Erhöhung der Serumlipide nach dem oben Dargestellten wahrscheinlich erscheint, sind Studien zu chronischem Stress schwieriger zu interpretieren. Die Katecholamine des sympathischen Nervensystems, schnell wirkende Hormone, sind für die endokrine Kaskade im akuten Stress hauptverantwortlich. Sie entfalten während der fight-and-flight Reaktion ihre Wirkung, um den Körper im Notfall zu schützen, in Alarm- und Reaktionsbereitschaft zu versetzen und Energie für eine Verteidigungs- oder Fluchtreaktion bereitzustellen.

Bei chronischem Stress scheint eher eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse vorstatten zu gehen, die sich in einer wesentlich langwierigeren Ausschüttung von Kortisol manifestiert (Miller and O'Callaghan 2002). Wie verhalten sich nun die Serumlipide unter chronischem Stress – ein Begriff, der in den verschiedenen Studien selbstverständlich unterschiedlich definiert wurde?

Niaura beurteilt in seinem schon zitierten Übersichtsartikel die achtzehn untersuchten Studienergebnisse zu chronischem Stress und verändertem Lipidprofil als nicht signifikant. Keine der Studien hatte intervenierende Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Rauchen, Ernährung und Bewegung statistisch berücksichtigt. Niaura geht davon aus, dass als intervenierende Komponente bei chronischem Stress v. a. auch die Stärke und subjektive Bewertung der Schwere des erfahrenen Stressses eine Rolle bei den Auswirkungen auf den Lipidmetabolismus spielt (Niaura et al 1992).

Van Doornen untersuchte 33 Doktoranden vor und nach der Verteidigung ihrer Dissertation im Hinblick auf deren koronares Risikoprofil (Doornen and Blokland 1989). Er erfasste mit dem

Maastricht Fragebogen das Konstrukt „vital exhaustion“, das entwickelt wurde als Prädiktor für das Herzinfarktrisiko. Es weist viele Überschneidungen mit dem Depressionskonzept auf, misst es doch Gefühle von Erschöpfung, Müdigkeit, Vitalitätsverlust, Hilflosigkeit und Niedergestimmtheit. Der Autor stellte fest, dass „vitale Erschöpfung“ mit erhöhten basalen Cholesterinwerten korreliert war und auch bei der stress-induzierten Cholesterinerhöhung vermutlich eine Rolle spielte. Er deutete dies als Anzeichen dafür, dass andauernder Stress im Sinne einer länger andauernden Erschöpfungssituation mit Cholesterinerhöhung einhergeht. Mattiasson et al. verfolgten in einer longitudinalen Studie über 6,2 Jahre die Serumcholesterinkonzentrationen von 715 Werftarbeitern, die im Verlauf des Beobachtungszeitraums vom Verlust ihres Arbeitsplatzes bedroht waren, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Nach sechs Jahren konnte bei jenen ein Anstieg des Serumcholesterins um 10,8 mg/dL festgestellt werden. Das zur Kontrolle untersuchte Kollektiv von 261 Arbeitnehmern, die nicht unter chronischem Stress standen, zeigte dagegen nur einen Anstieg der Serumcholesterinwerte um 5,8 mg/dL im gleichen Zeitraum. Der Unterschied war signifikant (Mattiasson et al 1990). Es zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen denjenigen Werftarbeitern, die direkt vom Verlust ihres Arbeitsplatzes bedroht waren, zu jenen, die nur indirekt von Arbeitslosigkeit bedroht waren, was Niauras Hypothese vom Einfluss der Schwere des Stressses stützt.

In einer Untersuchung an Vietnam Veteranen mit chronischer Posttraumatischer Belastungsstörung fanden sich im Vergleich zu nicht erkrankten Veteranen und zur normalen, altersgleichen männlichen Bevölkerung und auch zu einer Kontrollgruppe von anderen psychiatrischen Patienten signifikant erhöhte Cholesterin-, Triglycerid- und LDL-Werte. HDL war im Vergleich mit den Kontrollgruppen signifikant erniedrigt und lag im Mittel unter dem empfohlenen Wert von 45 mg/dL (Kagan et al 1999).

Allerdings wurden diese Ergebnisse nur bedingt bestätigt von einer Studie, die die Quelle des chronischen Arbeitsstressses sehr fein in die Unterfaktoren „effort – reward imbalance“ und „high overcommitment“ aufgliederte. Ersterer bedeutet ein Ungleichgewicht zwischen Anstrengung und Kompensation für Verdienste, letzterer ist ein score, der ein persönliches Copingmuster (vgl. Stressmodell von Lazarus) misst, das charakterisiert ist durch überverhältnismäßigen inneren Einsatz für die Arbeit. Zwar zeigte sich ein genereller Zusammenhang von „overcommitment“ mit der Summe der Faktoren des untersuchten metabolischen Risikoprofils, nicht aber spezifisch mit Gesamtcholesterin und Triglyceriden (Vrijkotte et al 1999). Eine prospektive Studie aus Finnland (n=4570) allerdings fand bei einem 10-Jahres follow-up erhöhte Cholesterinkonzentrationen für Arbeiter mit hohem Stress, assoziiert mit grosser effort-reward

imbalance, und wenig Kontrolle (Entscheidungsautorität, verlangte Fähigkeiten, Lernen) über ihre Arbeitsbedingungen (Kivimäki et al 2002).

Zusammenfassend bleiben die bisherigen Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen chronischem Stress und Alterationen der Lipidspiegel widersprüchlich. Auch die Frage nach einem möglichen Sinn der Cholesterinmobilisation unter chronischem Stress bleibt bisher unbeantwortet: Dient sie als Quelle für die Synthese von Nebennierenrindensteroiden, um mit der chronischen Stresssituation umzugehen? Erfüllt das gestiegene Cholesterin unter chronischem Stress veränderte Aufgaben was zelluläre Strukturen und Membranfluidität anbelangt? Spielt Cholesterin eine Rolle bei der Regulation der Neurotransmission durch Serotonin (Boston et al 1996)? Oder handelt es sich um eine misslingende Anpassung des Organismus an einen chronischen Stressor?

Sicher scheint bisher zu sein, dass es individuelle Unterschiede in der Reaktion auf Stresserfahrungen gibt, dass die Reaktion auf Stress nicht eine uniforme ist, wie von Selye zuerst vermutet. Eine wichtige Rolle spielen bei der individuellen Stressantwort die vom Individuum entwickelten Emotionen, die mit bestimmten endokrinen Mustern einhergehen. Diese Muster sollen im nächsten Kapitel dargestellt werden.

## 2.2 Stresseemotionen und Parallelismus mit endokrinen Parametern

Stress-Theorien haben sich von der Feststellung spezifischer Antworten auf spezifische physikalische Stimuli über das allgemeingültige „General Adaptation Syndrome“ als Antwort auf ganz verschiedene Stressoren, postuliert von Selye, hin zu einer Interaktion von psychosozialen Faktoren, Emotionen und neuroendokrinen Veränderungen entwickelt. Selye ging davon aus, dass Stress zu einer uniformen Antwort des Organismus führe, charakterisiert durch die drei Stadien Alarmreaktion, Resistenz und Adaptation und schließlich Erschöpfung. Jedes dieser Stadien sei wiederum charakterisiert durch ein bestimmtes Muster der Kortikosteroidantwort: Im Stadium der Alarmreaktion werden große Mengen von Kortikosteroiden ausgeschüttet, was zu einer Entleerung der Speicher führt. Im Stadium des Widerstandes und der optimalen Adaptation an die Stresssituation werden Hormone nachgebildet und die Nebenniere ist reich an sekretorischen Granula. Im dritten Stadium, gekennzeichnet durch ein Versagen der adaptiven Fähigkeiten bzw. der Fähigkeit mit der Stresssituation fertig zu werden, zeigt sich ein Versiegen der Hormonantwort bei wiederum leeren Speichern (Selye 1955; 1973).

Inzwischen ist Selyes Modell verfeinert worden und man kann von einem Parallelismus zwischen neurohumoraler Antwort und Emotionen sprechen:

In seiner Übersichtsarbeit beschreibt Henry (1982) die Aufgaben der verschiedenen Stresshormone. Das sympathische Nervensystem als erste beschriebene Achse setzt einen Kampf-Flucht-Mechanismus in Gang, um den Organismus im Notfall zu schützen, und wird auch dann aktiviert, wenn das Individuum Futter, Unterkunft oder Partner verlangt und den Eindruck gewinnt, dass dieselben zu erreichen im Bereich des Möglichen liegt. Das mit der Aktivierung des sympathischen Nervensystems verbundene Verhalten bzw. die auftretenden Emotionen reichen von Aggression und Ärger bis zu von Furcht geprägter Alarmbereitschaft. Dabei bewirkt Adrenalin - ausgeschüttet bei Stimulation der basalen Amygdala, was mit einem ängstlichen Verhalten einhergeht – in der Peripherie eine Vasodilatation, einen leichten Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdruckes. Freisetzung von Noradrenalin hingegen - ausgeschüttet bei einer Stimulation der zentralen Partien der Amygdala, die mit aggressivem Verhalten einhergeht – zieht einen starken Anstieg der Herzfrequenz und eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes nach sich. Das andere Ende dieser neurohumoralen Achse (also eine Nicht-Aktivierung des sympathischen Nervensystems und ein Überwiegen des Parasympathikus) ist durch das Gefühl der Entspannung gekennzeichnet.

Die zweite Achse ist die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Sie wird durch Stimulation des Hypothalamus und das limbische System aktiviert. Dies vor allem in Situationen von

Entmutigung und Hilflosigkeit sowie bei chronischem oder repetitivem Streß (Selyes Resistenz-Phase). Es kommt in der Folge zu einer vermehrten Kortisolausschüttung. So zeigte sich bei Ratten nach repetitivem Streß mit verschiedenen Stressoren (Schein-Adrenalektomie, Vibration, Immobilisation, Lysin-Vasopressin- sowie Histamin-Injektion, Kälte- und Äther-Exposition) ein Anstieg sowohl des Kortisol-Spiegels nach Applikation der einzelnen Stressoren als auch des basalen Kortisol-Spiegels zwei Tage nach Anwendung des letzten Stressors. Als anatomisches Korrelat fand sich eine Hypertrophie der Nebenniere. Daneben zeigte sich eine signifikante Reduktion der cytosolischen Glucocorticoid-Rezeptoren im Hippocampus und eine verminderte Bindung in den Amygdala (nicht aber im Hypothalamus und Hypophyse), die aber nicht mit einer Verminderung der Affinität der Rezeptoren einherging (Sapolsky et al 1984a; Sapolsky et al 1984b). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Makino et al.. Auch sie fanden bei Ratten nach repetitivem Immobilisationsstreß eine deutliche Erhöhung von Plasma-Kortisol (stärker als nach akutem Immobilisationsstreß), gekoppelt mit einer signifikanten Gewichtszunahme der Nebenniere. Das Plasma- ACTH war nicht so stark erhöht wie nach akutem Streß, es zeigte sich aber eine Erhöhung der Corticotropin-Release-Factor-mRNA im paraventriculären Nukleus (trotz des deutlichen Kortisol-Anstiegs). Stress konnte also die negative feedback-Schleife zwischen Peripherie und zentralem Nervensystem durchbrechen (Makino et al 1995).

Henry beschreibt, dass das Gefühl von Kontrollverlust und Hilflosigkeit, assoziiert mit Niedergeschlagenheit, also eine depressive Stimmungslage, mit der Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems und damit mit einer vermehrten Ausschüttung von Kortisol einhergeht. Die Überproduktion von Kortisol über einen längeren Zeitraum kann zum Aussetzen des physiologischen Rückkopplungsmechanismus, d. h. des negativen feedbacks auf die ACTH-Ausschüttung, führen. Tatsächlich gibt es Hypothesen zu einer veränderten Funktion der Hypophysen-Nebennieren-Achse bei depressiven Patienten (McAllister-Williams et al 1998).

Die zentrale Adrenalin-Aktivierung ist negativ mit der Aktivierung von Kortisol korreliert. Bei Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und Abnahme der Kortisol-Konzentration kommt es zu einer gehobenen Stimmung und Erfolgsgefühl.

Als dritte, stark mit Verhalten korrelierte Achse geht Henry auf die Hypothalamus- Hypophysen-Geschlechtshormon-Achse ein. Dabei werden hohe Testosteron-Werte bei sozialem Erfolg (in Tierversuchen v.a. aggressives Verhalten bei Präsenz attraktiver Weibchen) beobachtet, und eine hohe Gonadotropinausschüttung geht einher mit Hartnäckigkeit, Risikobereitschaft Fortpflanzung und Elternschaft von Tieren oder Menschen, wohingegen der Testosteron-Spiegel bei rangniederen Tieren niedriger ist bzw. bei Abstieg aus der sozialen Rangfolge



abnimmt. Niedrige Gonadotropinausschüttung geht mit wenig Sexualität, geringem Bemühen um Fortpflanzung sowie ängstlichem und untergeordnetem Verhalten einher.

Adrenale und gonadale Hormone scheinen also mit Emotionen und affektiven Zuständen in bestimmter Art und Weise in Wechselwirkung zu stehen und auch Einfluss auf das Verhalten zu haben. Die endokrine Ebene ist jedoch nicht der einzige Einflussfaktor. Auch die Vorhersagbarkeit des Stressors bzw. dessen Kontrollierbarkeit scheinen eine wesentliche Rolle für die Stressantwort zu spielen. Die Bewertung des Stressors wiederum hängt eng mit individuellen Copingressourcen, der Lerngeschichte und psychosozialen Faktoren zusammen.

### 2.3 Einfluss von Vorhersagbarkeit und Kontrolle auf die Stressantwort

Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass Vorhersagbarkeit und Kontrolle oder auch nur wahrgenommenen Kontrolle über einen stress-induzierenden Reiz (z. B. Elektroschock) die Antwort des autonomen Nervensystems beeinflussen. So wiesen Davis und Levine (1982) nach, dass die Vorhersagbarkeit eines Schocks den Steroidhormonanstieg bei Ratten signifikant beeinflusste und dass die Möglichkeit der Kontrolle über den stressauslösenden Reiz die Steroidhormonantwort modulierte. Eine Forschungsgruppe um De Boer (1989) zeigte, dass die Kortikosteroidantwort bei Ratten auf unregelmäßige Lärmstimulation hoch blieb, während bei regelmäßiger Lärmexposition eine Habituation eintrat. Die Noradrenalinantwort hingegen fiel teilweise milder aus bei unregelmäßiger Lärmexposition. Regelmäßige Lärmstimuli führten zu einer Noradrenalinantwort vor Stimuluspräsentation und einem Abfall während der Exposition. Die Adrenalinantwort sistierte gänzlich in beiden Gruppen (regelmäßige vs. unregelmäßige Lärmexposition) nach mehrfacher Stimuluspräsentation. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich Nebennierenmark und adrenokortikales System in Grad und Geschwindigkeit der Adaptation an intermittierende Stimuli und bzgl. des Einflusses von Vorhersagbarkeit unterscheiden. Friend (1991) unterstützt in seinem Übersichtsartikel zur Stressantwort bei Tieren die Befunde, die darauf hinweisen, dass die adrenokortikale Antwort niedriger ausfällt, wenn Vorhersagbarkeit für stressauslösende Stimuli besteht. Mäuse zeigten eine Präferenz für vorhersehbare Schocks. Sie reagierten mit einer niedrigeren Dopaminausschüttung (Indikator einer zentralen Stressantwort) in der Mesoaccumbensregion im zentralen Nervensystem, wenn die verabreichten Schocks vorhersehbar waren (Orsini et al 2002).

Ähnliches scheint auch für den Menschen zu gelten. „Therefore it is not the event per se that is stressful but how it is perceived by, and the meaning it has to the beholder. Whether a response

is possible, adequate, and appropriate or not has consequences. A critical variable in the process is a person's sense of control over the experience and over his/her actions in dealing with it. Loss of control over a situation is experienced as a helplessness, despair", schreibt Weiner 1992 wie im Kapitel 2 bereits ausgeführt. Steptoe bestätigt diese Sicht in seinem Review-Artikel (1991). Allerdings weist er auch darauf hin, dass neben Vorhersagbarkeit und Möglichkeiten von Kontrolle auch individuelle psychologische Coping-Ressourcen und die Verfügbarkeit von sozialer Unterstützung als weitere einflussreiche Faktoren zu berücksichtigen sind. Dies auch im Hinblick auf die Verbindungen zwischen Stress und Krankheit. Beispielsweise scheinen nämlich soziale Isolation und das Fehlen von sozialer Unterstützung sowohl bei Tieren als auch beim Menschen mit einem erhöhten Risiko für KHK einherzugehen (Eaker et al 1992; Hemingway and Marmot 1999; Rozanski et al 1999). Weibliche Cynomolgusäffchen, die isoliert gehalten wurden, zeigen eine vierfach größere Ausprägung der entwickelten Arteriosklerose als ihre in Gruppen gehaltenen Artgenossen. Dieses Ergebnis war unabhängig von den Lipidkonzentrationen (Shively et al 1989).

Außerdem ist wahrscheinlich immer auch eine biologische Prädisposition für erhöhte Stressanfälligkeit in den Überlegungen zu berücksichtigen. Welche Forschungsbefunde sind hierzu bekannt? Ist Stressanfälligkeit als Disposition verstehbar und sind Erhöhungen der Serumlipide unter Stress auch durch eine solche biologische Disposition vorgezeichnet?

## 2.4 Stressanfälligkeit

### 2.4.1 Stressanfälligkeit als physiologische Disposition

Sowohl akuter oder episodischer als auch chronischer Stress können zur Erhöhung von Serumlipiden führen. Allerdings bestehen wie oben bereits erwähnt individuelle Unterschiede hinsichtlich der Reaktion des Organismus auf Stress. Gibt es physiologische Charakteristika, die ein Konstrukt, das man als erhöhte Stressanfälligkeit bezeichnen könnte, kennzeichnen?

Cynomolgusäffchen sind ein gutes Modell, um die Interaktion verschiedener Risikofaktoren in einem kontrollierten Design zu prüfen. Wie Menschen entwickeln sie eine Koronararteriosklerose, wenn man sie mit fettreicher Nahrung füttert, und zeigen Ähnlichkeit zu Menschen in der Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen. Auch gleichen sie der menschlichen Spezies in der Organisation und im Ausdruck von sozialem Verhalten. Setzt man Cynomolgusäffchen stressauslösenden Situationen aus, zeigen sie individuelle Unterschiede in ihrer kardiovaskulären Reaktivität, gemessen an der Herzfrequenz. Werden diese Tiere vorher über zwei Jahre mit einer atherogenen Diät gefüttert und dann über Wochen den stressauslösenden Reizen ausgesetzt, entwickeln die Tiere mit erhöhter kardiovaskulärer Reaktivität ausgeprägtere Koronararteriosklerosen als ihre weniger stressanfälligen Artgenossen (Manuck et al 1989; Manuck et al 1983). Kardiovaskuläre Reaktivität, Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckvariabilität sind Ausdruck eines funktionierenden autonomen Nervensystems. Das autonome Nervensystem dient sozusagen als Puffersystem, das Fluktuationen des Blutdruckes und der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Anstrengung, Aufregung oder Herausforderungen kontrolliert. Ist die Variabilität der Herzfrequenz eingeschränkt, steigt das Risiko für die Koronare Herzkrankheit (Sloan et al 1999), sowie die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt (Camm et al 2004). Gleiches führt Sloan für die Variabilität des Blutdruckes aus (Sloan et al 1999).

Zusammenfassend halten wir hier fest, dass sowohl eine kardiale Hyperreaktivität als auch verminderte kardiale autonome Kontrolle im Sinne einer eingeschränkten Reaktionsbreite zur Pathogenese von KHK und akutem Myokardinfarkt beizutragen scheinen. Dies könnte über eine sympathische Hyperreaktivität (Rozanski et al 1999) und andererseits eine verminderte vagale Modulationsfähigkeit zu erklären sein (Sloan et al 1999). Rozanski spricht in diesem Zusammenhang von intrinsischen Charakteristika mancher Individuen, die sie anfälliger machen für Stress.

Mit einer ähnlichen Intention berichtet Rosenman von labilen und stabilen Individuen, was die Variabilität der Cholesterinspiegel angeht (Rosenman 1993), und wertet diesen physiologischen Parameter als Anzeichen für erhöhte Stressanfälligkeit und erhöhtes sympathisches arousal. Dimsdale und Herd gehen in ihrem Übersichtsartikel davon aus, dass bei sympathischem arousal freie Fettsäuren signifikant erhöht sind. In den meisten von ihnen untersuchten Studien fand sich auch eine Erhöhung des Cholesterins bei arousal, jedoch herrscht Uneinigkeit bezüglich der Signifikanz dieser Studien (Dimsdale and Herd 1982). Die Sichtung der relevanten Studien wurde dann von Niaura fortgeführt. Die Ergebnisse sind oben bereits erwähnt worden (Niaura et al 1992). Die Lipidalterationen bei Stress scheinen interindividuell verschieden, aber intraindividuell über die Zeit stabil zu sein (Stoney et al 1997), was die These von der Stressanfälligkeit mancher Individuen stützt.

Francis berichtet von einer Assoziation von Ängstlichkeit (trait-anxiety) und veränderten Lipidprofilen unter Stress (Francis 1979). Rafter bestätigt eine Vergesellschaftung von hohen Cholesterinwerten und Ängstlichkeit für die Klientel einer Hausarztpraxis in Irland (Rafter 2001). In einer Arbeit von Peter et al. wird die Hypothese aufgestellt, dass pathologische Angststörungen mit erhöhten Cholesterinwerten assoziiert sein könnten (Peter et al 2002). Patienten mit Panikstörungen reagieren mit einer höheren Freisetzung von freien Fettsäuren auf eine panikinduzierende intravenöse Pentagastrininfusion als gesunde Kontrollpersonen (Morrow et al 2003).

Kardiale Hyperreaktivität, eingeschränkte autonome Modulationsfähigkeit und auch ein labiles Lipidprofil können als physiologische Anzeichen für eine erhöhte Stressanfälligkeit interpretiert werden. Diese scheinen, wie die zuletzt zitierten Studien suggerieren, mit bestimmten psychologischen Merkmalen und Verhaltenstendenzen vergesellschaftet zu sein.

Erhöhte Stressanfälligkeit ist oft mit der Pathogenese der Arteriosklerose in Verbindung gebracht worden. Daraus ergab sich ein ganzer Forschungszweig, der sich mit dem sogenannten „coronary prone behavior“ auseinandersetzte.

## 2.4.2 Stressanfälligkeit als psychologische und behaviorale Disposition

Exkurs zu verschiedenen Persönlichkeitstheorien: Nomothetische Persönlichkeitstheorien gehen davon aus, dass es universelle, allen gemeinsame Eigenschaftsdimensionen gibt. Individuen unterscheiden sich nur im Ausmaß von Persönlichkeitseigenschaften. Es wird versucht, gesetzmäßige Beziehungen zwischen verschiedenen Aspekten der Persönlichkeit herzustellen. Ein „trait“ ist eine konstante, überdauernde, spezifische Eigenschaft einer Persönlichkeit und

bewegt sich entlang eines Kontinuums. Ein „state“ ist ein subjektiv, bewusst erlebtes, vorübergehendes Muster von bestimmten Gefühlen, die sich einstellen, wenn z. B. das autonome Nervensystem erregt wird. Eine Disposition beschreibt die Neigung oder Bereitschaft „in“ einer Person, auf gegebene Situationen in einer für sie charakteristischen Weise zu reagieren. Die dispositionale Erklärung von Verhalten steht in der Nähe des Begriffes „trait“. Im Gegensatz dazu erklären Situationisten das Verhalten aus der jeweiligen Situation. Das heißt, Verhalten ist nicht stabil über die Zeit, sondern stabil, was bestimmte Situationen betrifft. Vermutlich muss man heute davon ausgehen, dass bei der Reaktion auf eine gegebene Situation eine Interaktion von dispositionellen und situativen Variablen, von Situationswahrnehmung und Deutungsstilen, stattfindet.

Gibt es Erklärungsansätze, die Stressanfälligkeit als Verhaltenstendenz, als „trait“ erklären? Der Beginn der Forschungen zur sogenannten Typ A – Persönlichkeit liegt in den fünfziger Jahren. Friedmann und Rosenmann vermuteten, dass der Anstieg der KHK-Fälle in den industrialisierten Ländern nicht allein auf die klassischen Risikofaktoren Hypertension, Rauchen und erhöhte Serumcholesterinwerte zurückzuführen sei. In der Folge beschrieben sie das Typ A-Verhaltensmuster als charakterisiert „by enhanced aggressiveness, ambitiousness, competitive drive, and chronic sense of time urgency“ (Rosenman et al 1975). Sie fanden, dass dieses Verhaltensmuster sowohl bei Männern als auch bei Frauen, gekennzeichnet durch Getriebenheit, Konkurrenzstreben, Wunsch nach Anerkennung und Vorankommen, Zeitknappheit, Eile und hohe, ständige Wachsamkeit, mit einer erhöhten Inzidenz von KHK und höheren Cholesterinwerten im Vergleich mit Kontrollgruppen einherging (Friedman and Rosenman 1959; Rosenman and Friedman 1961).

In der Folge wurde das Typ A Verhaltensmuster 1981 als unabhängiger psychosozialer Risikofaktor für KHK von der American Heart Association anerkannt (Anonymous 1981). Nachfolgende Studien konnten die Assoziation zwischen diesem Verhaltensmuster und der Koronaren Herzkrankheit nicht konsistent untermauern, das Konzept galt als umstritten. Es wurde klar, dass es sich um ein multidimensionales Konstrukt handelte, das weiter verfeinert werden musste. Versuche, eine „toxische Subkomponente“ zu identifizieren, konzentrierten sich v. a. auf das Potential für Feindseligkeit (Goldstein and Niaura 1992; Matthews and Haynes 1986; Niaura et al 2000; 2002; Siegman et al 2000). Aus diesem Ansatz ergab sich eine Verbindung zu den physiologischen Prädiktoren für eine erhöhte Stressanfälligkeit. Es zeigte sich nämlich, dass von allen untersuchten Persönlichkeitsfaktoren Feindseligkeit die stärkste Assoziation zu erhöhter autonomer Reaktivität bereits bei physiologischen Stimuli zeigte (Chesney 1988;

Rozanski et al 1999). Eine positive Korrelation ergab sich auch zwischen Feindseligkeit und erhöhten Serumlipidwerten (Dujovne and Houston 1991; Suarez et al 1998; Voegelé 1998); wobei allerdings umstritten bleibt, wie weit diese Befunde v. a. bei älteren Menschen nicht in dem breiteren Konstrukt des Metabolischen Syndroms aufgehen (Bardwell et al 2000; Niaura et al 2000; 2002; Vitaliano et al 2002). Eine ähnliche Interaktion fand sich bei Männern mit Typ A Verhalten, die erhöhte Cholesterinwerte hatten. Sie reagierten auf akuten mentalen Stress eher mit erhöhter Herzfrequenz und Katecholamin- bzw. Kortisolausschüttung als eine Kontrollgruppe mit normalem Cholesterin (Lachard 1993; Rosenman 1993). Allerdings ist auch Feindseligkeit ein breites psychologisches Konstrukt und wiederum brachten Studien Zweifel an seiner Gültigkeit als Prädiktor für ein erhöhtes KHK-Risiko auf (Hemingway and Marmot 1999), so dass sich die Forschung auf Subkomponenten wie zynisches Misstrauen und Ärger konzentrierte (Niaura et al 1992; Rozanski et al 1999). Bisher fehlen größere epidemiologische Studien, die deren Wert untersuchen.

Coronary prone behavior bezeichnet also bestimmte psychologische Charakteristika wie Feindseligkeit, Misstrauen, Zynismus und Ärger, die mit einer erhöhten physiologischen Reaktionsbereitschaft auf Stress, ein intrinsisches Merkmal mancher Individuen (Rozanski et al 1999), vergesellschaftet sein könnte. Diese Verhaltenstendenzen können als „interaktive Modulatoren physiologischer Reaktivität“ begriffen werden (Suarez et al 1991). Es soll hier noch einmal betont werden, dass bisher kein wie auch immer gearteter kausaler Zusammenhang gefunden werden konnte. Auch bleibt weiter unklar, wie hoch der Einfluss von psychosozialen Risikofaktoren auf lifestyle Komponenten des Verhaltens wie Ernährung, Bewegung oder Rauchen zu bewerten sind, die das koronare Risikoprofil mitbestimmen (Hemingway and Marmot 1999; Rozanski et al 1999; Voegelé 1998).

Nachdem nun die wichtigen Auswirkungen von Stress auf den Lipidmetabolismus erklärt sind, die Rolle von Emotionen in der Stressantwort dargestellt wurde und das Konzept der Stressdisposition vorgestellt wurde, soll im nächsten Abschnitt die Panikstörung im Mittelpunkt stehen.

## 2.5 Darstellung der Befunde bei Panikstörungen

Im zweiten Teil der Darstellung des Forschungsstandes soll, wie bereits erwähnt, der Frage nachgegangen werden, ob die aus der Stressforschung bekannten Zusammenhänge auf die Panikstörung zutreffen. Zunächst erfolgt eine Darstellung von Studien zu physiologischen Auswirkungen der Panikstörung und der Befunde, die eine erhöhte physiologische Stressanfälligkeit von Patienten mit Panikstörung belegen. Im Weiteren sollen die Besonderheiten der Panikstörung in Bezug auf Vorhersagbarkeit und Kontrolle dargestellt werden. Ein abschließendes Kapitel beschäftigt sich mit den genetischen Dispositionen bei Patienten mit Panikstörung.

### 2.5.1 Physiologische Korrelate der Panikstörung: Bestehen Hinweise auf eine erhöhte Stressanfälligkeit?

Im folgenden Kapitel werden Forschungsergebnisse zu physiologischen und metabolischen Charakteristika von Patienten mit Panikattacken dargestellt. Besonderes Augenmerk liegt auf den an einer Stressreaktion beteiligten Hormonsystemen und dem Lipidmetabolismus.

Panikattacken gehen mit vegetativen Symptomen wie Herzklopfen, Zittern, Erröten oder Schwindel einher und Studien zufolge kann durch Imipramin-Gabe (ein v. a. die noradrenerge Transmission beeinflussendes trizyklisches Antidepressivum) vielfach eine Besserung dieser Symptome erreicht werden. Daher wurde in verschiedenen Studien der Zusammenhang zwischen Panikstörungen und dem noradrenergen System untersucht. Widersprüchliche Ergebnisse liegen zur Frage vor, ob bei Patienten mit Panikstörungen generell eine Erhöhung der Aktivität des vegetativen Nervensystems und damit ein Anzeichen für eine erhöhte physiologische Stressanfälligkeit vorzufinden ist (Wilkinson et al 1998). Verschiedene Autoren fanden bei Patienten mit Angststörungen in Ruhe signifikant höhere Herzfrequenzen als bei gesunden Kontrollpersonen (Nesse et al 1984; Wilkinson et al 1998), reduzierte Herzfrequenzvariabilität (Fleet et al 2000; Friedman and Thayer 1998; Gorman and Sloan 2000; Kawachi et al 1995; Klein et al 1995; McCraty et al 2001) und eine vermehrte Blutdruckvariabilität (Yeragani et al 2004). Diese oben genannten Faktoren lassen sich in einem weiteren Rahmen als reduzierte Flexibilität und eingeschränkte Adaptationsfähigkeit des Patienten mit Angststörung, insbesondere Panikstörung, interpretieren und können als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden. Die Beteiligung des sympathischen Nervensystems an diesen Erscheinungen ist nicht abschließend geklärt. Manche Autoren gehen von einer überschüssigen sympathischen

Reaktivität bei Panikstörungen aus. Andere Autoren sprechen von einer verminderten parasympathischen Modulation und einem relativen Überwiegen des Sympathikus, die die Panikpatienten charakterisiere (Gorman and Sloan 2000; Sloan et al 1999). Andere wiederum gehen von einer Adrenozeptor down-Regulation aus (Nesse et al 1984) oder postulieren im Gegenteil eine Hypersensitivität von adrenergen Rezeptoren (Chignon et al 1993).

Wilkinson (1998) konnte bei direkter Messung der sympathischen Nervenaktivität und Erfassung der Katecholaminkinetik keine generelle Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei Panikpatienten ermitteln. Allerdings fand er während einer Panikattacke einen deutlichen Anstieg der Epinephrinfreisetzung. In der schon genannten Studie von Nesse et al. (1984) fanden sich erhöhte Epinephrin- und Norepinephrin-Werte sowohl von akut gestressten (als Stressoren dienten Stehen, isometrische Übungen und intravenöse Injektionen von steigenden Dosen von Isoproterenolhydrochlorid), als auch von nicht gestressten Panik-Patientengruppen verglichen mit Kontroll-Personen. Villacres et al. fanden ebenfalls signifikant höhere Epinephrin-Werte in Ruhe bei Panik-Patienten verglichen mit Kontrollen. Auch korrelierten die Epinephrin-Werte signifikant mit den Scores, die auf der Hamilton anxiety Scale erreicht wurden. Die Werte für Norepinephrin unterschieden sich nicht von denen der Kontrollen (Villacres et al 1987).

Für die Tatsache der erhöhten autonomen Aktivierung spricht auch, dass Panikpatienten in den drei bisher zu diesem Thema unternommenen Untersuchungen vor allem nachts im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Tendenz zu erhöhter Epinephrin- bzw. Norepinephrinausscheidung (Bandelow et al 1997; Dajas et al 1986; Nesse et al 1985) zeigten.

Allerdings bleibt diese Tatsache umstritten, denn bei wiederholter Messung von 3-Methyl-4-hydroxyphenylglycol (=MHPG) als Marker für noradrenerge Aktivität im Körper fanden Uhde et al. keine Unterschiede zwischen Panik-Patienten und Kontroll-Personen. Auch bei den Patienten, die während des Versuches Panik-Attacken erlebten, zeigte sich kein Unterschied zu den Kontrollen. Es war nicht möglich, über den Indikator der noradrenergen Aktivität diese Patienten von jenen zu unterscheiden, die nicht über Panik-Attacken während des Versuches klagten (Uhde et al 1988).

Die Zusammenhänge von zentralem noradrenergem System und Panikstörungen beleuchten mehrere Review-Artikel. Der größte Teil noradrenerger Neurone befindet sich im Locus coeruleus (in der Pons). Dieser projiziert in die verschiedensten Regionen von Cortex sowie subcorticalen Arealen wie Amygdala, Hypothalamus, Hippocampus, Thalamus und Rückenmark. Er erhält Afferenzen von den sensorischen Systemen, die innere und äußere Umwelt beobachten. Zentrales und peripheres noradrenerges System arbeiten eng zusammen, so dass das System rasch und umfassend auf Veränderungen der Umwelt, wie z.B. auftauchende Stressoren,



reagieren kann. Stimulation des Locus coeruleus bewirkt im Tierversuch Furcht und erhöht die Vigilanz: Wird der Locus coeruleus zerstört, so zeigt sich ein vermindertes Fluchtverhalten der Versuchstiere. Der Locus coeruleus ist ebenfalls in Mechanismen wie Sensitivierung und Furcht-Konditionierung involviert. Bei chronischem Streß kommt es zu Veränderungen bei der Freisetzung von Norepinephrin aus dem Locus coeruleus, aber auch bei den Zielzellen im Gehirn, ein Mechanismus, der zum Verständnis der Panikstörung beitragen könnte (Bremner et al 1996; Goddard et al 1996; Henry 1982).

Unklar bleibt bisher, ob eine gesteigerte autonome Aktivität bei Patienten mit Panikstörungen als vorausgehende oder zugrunde liegende Disposition für eine solche Erkrankung zu verstehen ist oder ob vielmehr durch die Erkrankung eine autonome Aktivierung erst in Gang gesetzt wird, die zu den beschriebenen Körpersensationen führt und im Sinne eines Circulus vitiosus zur Aufrechterhaltung der Angst beiträgt.

Das zweite bei Panikattacken involvierte Hormonsystem ist wiederum die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Panikstörungen können wie Depressionen (vgl. McAllister-Williams et al 1998) mit einer gestörten Funktion der Hypophysen-Nebennieren-Achse einhergehen. So finden Studien erhöhte Kortisolwerte im Serum oder Urin, auch eine gestörte zirkadiane Rhythmik und/oder mangelnde Suppression im Dexamethason-Hemmtest. Allerdings sind die Ergebnisse bei Panikstörungen weit weniger einheitlich als die Ergebnisse für die Depression.

So fanden Nesse et al. (1984) bei Patienten mit Panikstörung, die einem Stressor (Stehen, leichte körperliche Aktivität sowie Isoproterenol- bzw. Placeboinfusion) ausgesetzt waren, fast doppelt so hohe Kortisolspiegel im Serum als bei gesunden Kontrollen bzw. der nicht gestressten Patientengruppe. Die Patienten wiesen außerdem eine höhere Variabilität der Kortisolwerte im Gegensatz zu den Kontrollen auf. Villacres berichtet von höheren Kortisolwerten bei Panikpatienten. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war jedoch nicht signifikant (Villacres et al 1987). Abelson fand bei Panikpatienten nachts erhöhte Kortisolwerte im Serum verglichen mit einer Kontrollgruppe (Abelson et al 1996). Auch über eine tendenziell erhöhte Kortisolausscheidung im Urin bei Panikpatienten im Vergleich zu depressiven oder gesunden Kontrollpersonen wird berichtet (Bandelow et al 1997; Kathol et al 1989). Keine Unterschiede bzgl. der Kortisolausscheidung fand Uhde. Auch bei Patienten, die während des Versuches eine Panikattacke erlitten, fand sich keine erhöhte Kortisolausscheidung (Uhde et al 1988).

Auf Provokation mit Corticotropin-releasing hormone (CRH) reagieren Panikpatienten mit einer leicht verstärkten Adreno-corticotropen Hormon (ACTH)- oder Kortisol-Antwort (Curtis et al 1997). Unter Provokation mit Fenfluramin, das einen über Stunden dauernden Angstzustand

hervorrufen kann, ähnlich dem von antizipatorischer oder generalisierter Angst, fand sich bei Panik-Patienten ein signifikant höheres Kortisol als bei den Kontrollen. Keine Unterschiede zeigten sich hingegen bei Lactat-Infusion, das eine eher crescendo-artig anwachsende Angst wie bei einer Panikattacke hervorrufen soll (Targum 1992). Diese Ergebnisse könnten sich in das oben zitierte Schema von Henry einfügen, nach dem die Hypophysen-Nebennieren-Achse dann aktiviert wird, wenn ein Subjekt Hilflosigkeit und Kontrollverlust empfindet, wie es der Fall ist, wenn sich bei chronisch-persistierenden Verläufen einer Panikstörung ein generalisiertes Vermeidungsverhalten entwickelt (Henry 1982).

Als drittes mögliches physiologisches Korrelat und Anlass für diese Studie sollen die Ergebnisse von Studien vorgestellt werden, die sich mit den Serumlipidkonzentrationen bei Panikpatienten beschäftigen. Deren Ergebnisse bleiben widersprüchlich, allerdings zeigt sich eine Tendenz zu hochnormalen oder erhöhten Serumlipidkonzentrationen bei Angstpatienten.

Wie bereits in der Einleitung kurz erwähnt, berichten mehrere Studien über hochnormale oder erhöhte Serumcholesterin- bzw. Triglyceridkonzentrationen bei Patienten mit Panikstörung (Agargun et al 1998; Agargun et al 1996; Bajwa et al 1992; Freedman et al 1995; Hayward et al 1989; Reifman and Windle 1993; Shioiri et al 1996; Shioiri et al 2000).

Yeragani (1989) berichtet in einer retrospektiven Untersuchung über 24 Panikpatienten mit erhöhten Cholesterinspiegeln nach mindestens achtwöchiger Behandlung mit Imipramin. Auch fand er in einer weiteren retrospektiven Untersuchung (Yeragani et al 1990a) an 15 Panikpatienten, die mit Imipramin behandelt wurden, einen erhöhten Risikoquotienten (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin), verursacht durch ein Absinken der HDL-Fraktion unter Behandlung. Allerdings wurde eine mögliche Gewichtszunahme unter Imipramin in der Auswertung nicht berücksichtigt. Hayward (1989) fand in seiner retrospektiven Studie an 102 Patienten mit Panikstörung oder Agoraphobie mit Panikstörung signifikant höhere Cholesterinwerte bei Frauen mit Panikstörungen. Bajwa (1992) untersuchte Patienten mit Panikstörung (n=30) im Vergleich zu Patienten mit Depression (n=30) oder Kontrollpersonen (n=30). Die Panikpatienten hatten signifikant höhere Cholesterinspiegel als die beiden Vergleichsgruppen. Unter den Patienten mit Depression waren bei denjenigen, die in der Vorgeschichte auch Angststörungen aufwiesen, die Serumcholesterinwerte signifikant erhöht. Ähnliches berichtet Agargün (1998). In seiner Untersuchung wiesen Panikpatienten signifikant höhere Cholesterinspiegel auf als gesunde Kontrollsubjekte und auch als Panikpatienten mit einer komorbiden depressiven Störung (n je 16). Auch wies er nach, dass Panikpatienten mit Schlafpanikattacken höhere Cholesterinspiegel aufwiesen als Panikpatienten ohne Attacken im

Schlaf bzw. gesunde Kontrollen (n je 15) (Agargün et al 1996). Reifman und Windle (1993) berichten in einem kurzen Brief über eine retrospektive Analyse von Daten von 4462 Vietnamveteranen. 61 Veteranen hatten in ihrem Leben eine Panikattacke erlebt, 26 davon hatten über Panikattacken in den vorangegangenen Monaten berichtet und bildeten das Untersuchungskollektiv. Sie wiesen nichtsignifikant höhere Cholesterinwerte auf als die Kontrollen ohne Diagnosen von Angststörungen oder Depression. Allerdings waren Komorbiditäten in diesem Untersuchungskollektiv sehr häufig und das Kollektiv auch wenig repräsentativ. Shiori (2000) untersuchte Subgruppen von Panikpatienten, die sie aufgrund der vorherrschenden Symptome (wie z. B. antizipatorische Angst, Agoraphobie u. a.) einteilte. In der Untersuchung fand sich bei 104 Panikpatienten ein signifikanter Effekt des Symptoms „fear of dying“ auf die gemessenen Cholesterinwerte. Patienten mit Todesangst wiesen signifikant höhere Gesamtcholesterinwerte auf als Patienten ohne diese Symptomatik. Einschränkend ist zu vermerken, dass keine dieser jeweils mit wenigen Probanden und meist retrospektiv durchgeführten Studien eventuelle intervenierende Variablen wie z. B. BMI oder Ernährungs- und Bewegungsverhalten kontrollierte.

Zu vermuten ist auch, dass es sich bei den erhöhten Serumlipidwerten um eine allgemeine Charakteristik von Störungen aus dem Angstspektrum handelt. So fand Peter erhöhte Serumcholesterinspiegel bei Patienten mit Panikstörung und auch bei Probanden mit Zwangsstörungen (Peter et al 2002; Peter et al 2000). Allerdings berichtet Agargün, dass in seiner Untersuchung an Zwangspatienten nur diejenigen erhöhte Serumlipidkonzentrationen aufwiesen, die auch über auftretende Panikattacken berichtet hatten (Agargün et al 2004).

Hingegen berichtet Tancer (1990) über normale Serumcholesterinspiegel bei Panikpatienten. Auch fand er keine signifikante Korrelation zwischen Cholesterinwerten und Angstratings. Auch Yeragani (1990b) fand bzgl. der Lipidspiegel kein erhöhtes Risiko für 92 Panikpatienten, deren Werte mit nationalen Referenzwerten verglichen wurden.

Entstanden sind diese Studien also aus dem Befund, dass unter medikamentöser Therapie von Patienten mit Panikerkrankungen erhöhte Cholesterinwerte auftraten. Es war also unklar, ob die erhöhten Cholesterinwerte Folgen der medikamentösen Therapie oder Folgen der Panikerkrankung sind oder ob sie gar im Sinne einer genetischen Disposition mit Panikerkrankungen vergesellschaftet sind, wie es Feder (1993) mit seinem Begriff der „genetic linkage“ zwischen Hypercholesterinämie und Panikstörung vorgeschlagen hatte. Der möglicherweise hinter diesen Ergebnissen stehende Mechanismus der stressinduzierten Lipolyse ließ sich modellhaft an durch Pentagastrin, ein Cholezystokinin B-Rezeptor-Agonist, induzierten Panikattacken nachvollziehen. Panikpatienten reagierten empfindlicher als die gesunden

Kontrollpersonen mit Freisetzung von freien Fettsäuren auf die induzierte Panikattacke. Sie zeigten höhere LDL-Cholesterinkonzentrationen in der Folge (Morrow et al 2003). Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass die Möglichkeit besteht, dass Patienten mit hochfrequenten Panikattacken chronisch erhöhte Cholesterinkonzentrationen zeigen.

Nur eine der oben genannten Studien untersuchte gezielt die Auswirkungen einer anxiolytischen medikamentösen Behandlung mit Benzodiazepin vs. trizyklische Antidepressiva vs. antipsychotische Medikation auf die Gesamtcholesterinspiegel bei Patienten mit Panikerkrankungen. Der Autor berichtet, dass vor Beginn der medikamentösen Behandlung die 47 Panikpatienten nichtsignifikant höhere Gesamtcholesterinspiegel aufwiesen als die gesunden Kontrollpersonen. Der Cholesterinspiegel reduzierte sich signifikant nach Behandlung. Die Behandlung war zeitlich nicht begrenzt. Die post-treatment Messung erfolgte, wenn die Patienten als „globally recovered“ eingeschätzt wurden. Besonders die Patienten, die mit Alprazolam (und damit wahrscheinlich suffizient anxiolytisch) behandelt wurden, zeigten eine signifikante Erniedrigung und Normalisierung der Gesamtcholesterinspiegel nach Behandlung (Shioiri et al 1996).

In einer neueren Studie aus dem Jahr 2003 zeigte sich ein Ansteigen der Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Spiegel nach Behandlung mit Sertralin über 4,5 bis 13,5 Monate. Die Stichprobe der Behandelten war allerdings sehr klein (n=8). In der gleichen Studie zeigte ein Patient, der mit Paroxetin in einer Dosis von 30mg/d behandelt worden war, einen signifikanten Anstieg der LDL-Cholesterin-Fraktion. Allerdings wurden auch in dieser Studie Gewichtsschwankungen, Ernährungsgewohnheiten und sportliche Betätigung nicht erfasst (Bailey and Le Melleo 2003).

Bisher bleiben also die Ergebnisse heterogen und widersprüchlich. Die Ergebnisse mehrerer Studien sprechen allerdings dafür, dass Panikpatienten hochnormale oder erhöhte Serumcholesterinwerte aufweisen. Ob dies im Gefolge der Erkrankung auftritt oder vorher bereits so war bzw. mit der Krankheit nur vergesellschaftet ist, lässt sich aus den wissenschaftlichen Befunden nicht ableiten. Bezüglich der Auswirkungen einer medikamentösen Therapie besteht weiterhin Klärungsbedarf.

## 2.5.2 Die Besonderheit der Panikstörung

Vorhersagbarkeit und Kontrolle, die wir im Abschnitt 2.3. bereits betrachtet haben, sind wichtige Modulatoren der Stressantwort. Die Abwesenheit dieser beiden Faktoren ist als wesentliches

Charakteristikum der Panikstörung anzusehen, sind doch Panikattacken gerade durch ihre Nicht-Vorhersagbarkeit und ihr Auftreten unabhängig von einem spezifischen Reiz gekennzeichnet (im Gegensatz zu den Phobien).

Zwei Studien untersuchten die Rolle von Vorhersagbarkeit und Kontrolle auf das Verhalten von Panikpatienten. Ausgangspunkt dieser Untersuchungen ist ein psychologisches Modell der Panikstörung, nach dem die Furcht vor Körpersensationen, die während einer Stresssituation auftreten, in der Ätiologie der Panikstörung eine große Rolle spielen (Lejuez et al 2000; Veltman et al 1998). Eine 1998 erschienene Studie verabreichte deswegen Panikpatienten eine Epinephrininfusion. 68 % der Probanden hatten daraufhin eine Panikattacke. Die Gruppe, die vorher gut über ihre Erkrankung und deren Erscheinungsformen informiert worden war - für die die Körpersensationen also vorhersehbar geworden waren -, entwickelte etwas weniger wahrscheinlich eine Panikattacke als die nicht vorher informierten Patienten. Kontrolle (scheinbare Möglichkeit, die Infusion abzuschalten) über die Situation hingegen hatte keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, eine Panikattacke zu entwickeln (Veltman et al 1998). In der zweiten Studie wurde die Bevorzugung vorhersagbarer Stressoren, in diesem Fall die wiederholte Exposition mit kohlendioxidreicher Atemluft, als Funktion von Angstsensitivität gemessen. Ängstliche Individuen zogen vorhersagbare Stimuli deutlicher vor als nicht ängstliche Individuen (Lejuez et al 2000).

Den Ergebnissen dieser Studien zufolge bringt die Panikstörung für das betroffene Individuum einen besonderen Stress insofern mit sich, als die gefürchteten Attacken unvorhersagbar und damit höchst unangenehm und stressreich bleiben. Vermeidungsverhalten zur Stressreduktion ist wegen der Unvorhersehbarkeit nicht möglich, es sei denn es werden im Sinne einer generalisierten Angststörung alle potentiellen Auslöser gemieden.

### 2.5.3 Genetische Faktoren

Ausgehend von einem multifaktoriellen Modell der Krankheitsentstehung und von der Beteiligung der genetischen Ausstattung eines Individuums an der Krankheitsentstehung im Sinne einer formbaren Disposition für bestimmte Erkrankungen, wird das Ausmaß, in dem die Stressantwort eines bestimmten Individuums beispielsweise zu Hypercholesterinämie führen wird, von genetischen Merkmalen abhängen, die beispielsweise die Lipoproteinkonzentration beeinflussen (Brindley et al 1993). So vorsichtig genetische Grundlagen des Verhaltens oder besser komplexer traits zu interpretieren sind – in den meisten Fällen sind die gefundenen Verhaltenscharakteristika nicht störungsspezifisch (Bucan and Abel 2002) und bisher existieren

keine Verhaltensgene – existieren doch für die Panikstörung Hinweise auf Einflüsse genetischer Art auf die Ausprägung der Erkrankung. Weissman wies darauf hin, dass es Anzeichen für ein von ihm so genanntes pleiotropes „Chromosom 13 Syndrom“ gebe, eine Assoziation von Panikstörung, Nieren- oder Blasenkrankungen, Kopfschmerzen, Hypothyreoidismus und/oder Mitralklappenprolaps (Weissman et al 2000). Hamilton fand Hinweise auf einen möglichen Genlocus für die Panikstörung auf Chromosom 22, in der Nähe des Katechol-O-Methyltransferase-Gens (Hamilton et al 2002). Ein Jahr später berichtet er erneut über den wichtigen Subtyp der Panikstörung. Er untersuchte Genmaterial von 587 Individuen und fand eine signifikante Bindung an Chromosom 22 und auch an Chromosom 13 q. Diese Untersuchung stützt die Vermutung, dass von diesen Genen auf den Chromosomen 13 und 22 Einflüsse auf die Empfindlichkeit für das oben beschriebene Syndrom ausgehen (Hamilton et al 2003). In Island, wo der Vorteil einer homogenen Population für genetische Studien prädisponiert, fand sich bei einer Untersuchung auf Angsterkrankungen, besonders Panikstörung, ein Locus auf Chromosom 9q31, der den betroffenen Familien gemeinsam war (Thorgeirsson et al 2003).

Abgesehen von der Suche nach beeinflussenden Genen, gibt es immer mehr Daten auch zur Beteiligung von Rezeptor-Molekülen an der Genese von Stress und Angst. So zeigen Mäuse, deren Kortikotropin-releasing-Hormon-Rezeptor-1-Gen eine Mutation aufweist, keine gesteigerte ACTH-Ausschüttung bei stressauslösenden Stimuli und sind kaum ängstlich (Borrelli 1998). Das Gegenteil ist der Fall bei Mäusen mit einem defizienten Kortikotropin-releasing-Hormon-Rezeptor-2. Sie sind hypersensitiv gegenüber Stress und zeigen ausgeprägt ängstliches Verhalten. Sie zeigen kaum Coping-Verhalten und haben erhöhte basale Blutdruckwerte (Coste et al 2000). Vermeidungsverhalten und Überbewertung von aversiven oder auch nur zweideutigen Stimuli zeigen Mäuse, die heterozygot sind für die  $\gamma 2$ -Untereinheit des GABA A-Rezeptors. Diese Alteration führt zu einer Reduktion der Zusammenlagerung (clustering) von synaptischen GABA A-Rezeptoren (Crestani et al 1999).

Es bleibt darauf hinzuweisen, dass jedes einzelne Gen jeweils nur geringen Einfluss auf ein Verhalten hat und dass der jeweilige Geneffekt von Stress und Umwelterfahrungen abhängt. Eine genetische Prädisposition, z. B. eine Hyperreaktivität auf Stress, als sogenannter Endophänotyp erhöht möglicherweise das Risiko, dass Stressereignisse zur Ausprägung einer Angsterkrankung führen. D. h. ein solcher Endophänotyp ist erblich, ein biologischer trait, er ist häufiger unter Patienten als in der normalen Population, aber er ist nicht für sich alleine pathologisch. Er definiert lediglich einen anfälligen genetischen Hintergrund.

## 2.6 Soziodemographische, physiologische, behaviorale und medikamentöse Einflussfaktoren auf die Serumlipidkonzentration

Eine Vielzahl von unabhängigen Variablen nehmen Einfluss auf die Serumlipidspiegel. Folgende Zusammenhänge sind bekannt:

### *Alter*

Die Häufigkeit von Cholesterinwerten über 300 mg/dl nimmt altersabhängig zu. So hat im Alter von 20-30 Jahren jeder 40ste, zwischen 60 und 70 Jahren aber bereits jeder achte einen Cholesterinwert über 300 mg/dl (Richter et al 1992). Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Altersabhängigkeit zeigten sich auch in anderen Studien, wobei bei Frauen das Einsetzen der Menopause ein wichtigerer Einschnitt als das Alter an sich zu sein scheint (Brown et al 1994; McCranie et al 1981; Nilsson et al 1994; Smith et al 1992).

### *Geschlecht*

In einer bayerischen Studie zeigten sich bezüglich der Serumlipidkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Richter et al 1992). In anderen Studien gab es diesbezüglich z.T. sich widersprechende Befunde, jedoch scheinen Frauen jenseits der Menopause häufiger höhere Gesamtcholesterinwerte zu haben als Männer (Apter et al 1999; McCranie et al 1981; Nichols et al 1976). Männer dagegen scheinen auf Stress mit größeren Lipidprofilveränderungen zu reagieren (Brindley et al 1993b).

### *Ernährung und Gewicht*

Im Tierversuch, aber auch bei Untersuchungen am Menschen wurden mehrfach Zusammenhänge zwischen dem Cholesteringehalt der zugeführten Nahrung und den Lipid-Werten im Blut festgestellt.

So erwiesen sich die Gesamtcholesterinwerte von mit cholesterinreicher Diät gefütterten Cynomolgusäffchen oder Kaninchen höher als die der mit cholesterinärmer oder -loser Nahrung gefütterten Kontrollgruppen (O'Donnell et al 1988; Williams et al 1991).

Bei menschlichen Probanden zeigten sich in einigen Studien Erhöhungen des Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegels durch Aufnahme von cholesterinreicher Nahrung (Hopkins 1992; Johnson and Greenland 1990). Eine Abnahme von Gesamtcholesterin und Triglyceriden sowie eine Zunahme von HDL zeigte sich nach entsprechender 12-wöchiger cholesterinärmer Diät (Glueck et al 1993).

Allerdings scheint es beim Menschen z.T. starke interindividuelle Unterschiede bzgl. des Lipidmetabolismus zu geben (Hopkins 1992). So fand Nichols keinerlei Beziehung zwischen der zugeführten Nahrung und den Serumcholesterinwerten und in einer Studie von Cohn zeigte sich in den neun Stunden nach Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit zwar eine deutliche Erhöhung der Triglyceride, jedoch blieb der Gesamtcholesterinspiegel im wesentlichen unverändert (Cohn et al 1988; Nichols et al 1976). Daneben fanden sich in einigen Studien signifikante Veränderungen der Cholesterinspiegel, obwohl die untersuchten Probanden ihre Diät nicht verändert hatten (Friedman et al 1958; Hammarsten et al 1957; Wolf et al 1962).

Gewichtszunahme und Verschlechterung des Lipoproteinprofiles scheinen direkt miteinander assoziiert, Gewichtsreduktion (einhergehend mit körperlicher Aktivität) führt zu einer Verbesserung des Lipoproteinprofiles (Anderson et al 1987; Tran and Weltman 1985). Eine positive Korrelation von Adipositas und Serumlipidwerten wird von Nichols beschrieben (Nichols et al 1976). Insofern können auch Veränderungen des Body-mass-index' mit Veränderungen des Lipidprofils vergesellschaftet sein.

### *Bewegung*

Die meisten Studien zeigen dagegen eine klare Beziehung zwischen körperlicher Betätigung und Veränderungen des Lipidprofiles.

So hatten Inaktive im Vergleich zu Joggern und Marathonläufern ein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin und einen signifikant höheren Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten (Hartung et al 1980). Körperliche Aktivität und Gesamt- bzw LDL-Cholesterinwerte scheinen negativ korreliert zu sein (Peter et al 1996). In einer Studie von Tran zeigte sich ein deutliches Absinken von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Probanden, die regelmäßig trainierten, insbesondere, wenn dieses Training mit einer Gewichtsreduktion einherging (Brindley et al 1993a; Tran and Weltman 1985). Auf mögliche Geschlechtsunterschiede diesbezüglich weist eine Studie von Anderson hin: Bei Frauen fand sich keine Verbesserung des Lipoproteinprofiles durch verstärkte physische Aktivität und Verbesserung der Diät, bei Männern hingegen führten die genannten Maßnahmen zu einem Absinken von LDL- und Gesamtcholesterin (Anderson et al 1987) und auch zu einem Ansteigen der HDL-Cholesterinfraktion (Sgouraki et al 2001).

### *Plasmavolumen bzw. Hämokonzentration*

Immer wieder ist darauf hingewiesen worden, dass die vermehrten Plasmalipidkonzentrationen, die kurz nach einem stressreichen Stimulus im Labor gemessen werden können, nicht auf Veränderungen des Lipidprofils, sondern sekundär auf eine durch Stress ausgelöste rapide



Abnahme des Plasmavolumens zurückzuführen seien, die sich in einem Effekt von Hämokonzentration (Hämatokritzunahme) widerspiegelten. Denn die Sekretion von VLDL, die Konversion zu LDL und die Wiederaufnahme von LDL braucht Stunden bis gar Tage. Diese Hypothese wurde im Zusammenhang mit Erkenntnissen zu Cholesterinwerterhöhungen bei Veränderung der Körperlage und konsekutiver Abnahme des Plasmavolumens, einhergehend mit Hämatokritzunahme (als Marker hierfür wird von manchen Autoren die Albuminkonzentration verwendet) entwickelt (Bachen et al 2002; Brindley et al 1993a; Krum et al 1991; McCann et al 1995; Muldoon et al 1995; Niaura et al 1992; Patterson et al 1993; Patterson et al 1995).

### *Rauchen*

Zigaretten-Rauchen ist mit Veränderungen aller Serumlipide und Lipoproteine vergesellschaftet. Raucher weisen signifikant höhere Gesamtcholesterin-, Triglycerid- und VLDL-Cholesterinkonzentrationen auf als Nichtraucher. Sie zeigen außerdem niedrigere HDL-Cholesterinkonzentrationen. Diese Veränderungen scheinen „dosisabhängig“ zu sein: Je mehr geraucht wird, desto ungünstiger entwickelt sich das Lipidprofil. (Brindley et al 1993a).

### *Paroxetin*

Bisher gibt es nur eine Fallbeschreibung, die sich mit den Effekten von selektiven Serotoninreuptake Inhibitoren auf die Cholesterinwerte beschäftigt hat. Die Autoren berichten in einem Brief über einen einzigen mit Paroxetin behandelten Patienten, der eine klinisch signifikante Erhöhung des LDL-Cholesterins zeigte (Bailey and Le Melledo 2003). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bei einem einzigen Patienten und bei fehlender Kontrolle von Gewichtsveränderungen, Ernährungsgewohnheiten und sportlicher Betätigung eine Aussage nicht getroffen werden kann.

Über die Möglichkeit einer signifikanten Gewichtszunahme unter langfristiger Behandlung mit Paroxetin berichtet eine Studie, die Probanden mit Depression untersuchte, die langfristig, d. h. über mindestens 26 bis 32 Wochen mit Fluoxetin (n=92), Sertralin (n=48) oder Paroxetin (n=96) behandelt wurden (Fava et al 2000).

### 3 Arbeitshypothesen und Fragestellungen

Die Haupthypothesen lauten:

1. Wir gehen davon aus, dass die Angstsymptomatik, gemessen anhand von Fragebogenscores (Panik- und Agoraphobiefragebogen, Fear survey schedule, Beck Angstinventar), nach der medikamentösen Intervention zurückgeht.

Wie verändern sich die erhobenen Scores von Beck Depressionsinventar, Maastricht Fragebogen, Ernährungs- und Bewegungsfragebogen und Toronto Alexithymie Skala?

2. Wir nehmen an, dass sich die Serumlipidkonzentrationen vor und nach Behandlung unterscheiden und erwarten, dass die Serumgesamtcholesterinkonzentration abnimmt. Wie verhalten sich die Triglyceride und die LDL- bzw. HDL-Cholesterinfraktion?

Nebenhypothesen und Fragestellungen:

1. Wir erwarten, dass sich die Konzentrationen der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) im Urin vor und nach medikamentöser Behandlung unterscheiden im Sinne eines Absinkens dieser Parameter unter Behandlung mit Paroxetin.

2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Serumlipidkonzentrationen und der Abnahme der Katecholaminkonzentrationen nach der Intervention?

3. Lässt sich zwischen interindividuellen Unterschieden in trait variablen (Gehemmtheit, Neurotizismus u. a.) und hohen Angstscores *vor* Beginn der Behandlung ein Zusammenhang feststellen?

4. Die intervenierende Variable Body-mass-Index (BMI) hat möglicherweise Einfluss auf die abhängige Variable Serumcholesterinkonzentration. Ist eine möglicherweise festgestellte Abnahme der Cholesterinkonzentration auch nach Berücksichtigung des BMI signifikant?

5. Wie verändern sich Herzfrequenz, Blutdruck und Hämatokrit im Verlauf der Untersuchung?

6. Wir nehmen an, dass sich Responder und Non-Responder (eingeteilt nach dem Rückgang der Angstsymptomatik im Beck Angstinventar nach Intervention) bezüglich der outcome-Variable Cholesterinkonzentration zu Beginn der Behandlung unterscheiden.

## 4 Material und Methoden

Im April 2002 begann die Datenerhebung für diese Untersuchung. Die Idee zu dieser Studie steht im Zusammenhang mit anderen Studien der Arbeitsgruppe „Angststörungen und Serumlipidspiegel“ unter der Leitung von PD Dr. med. Helmut Peter. Die in dieser Arbeit veröffentlichten Daten stammen von Patienten, die von mir zwischen April 2002 und September 2003 im Rahmen der Studie untersucht wurden, und von Patienten, die zwischen Oktober 1997 und Juni 1998 in eine der vorhergehenden Studien mit ähnlichem Design eingeschlossen wurden. Letztere wurde von Marian Heise und Janina Fries durchgeführt und deren Ergebnisse als Dissertationen veröffentlicht (Fries 2001; Heise 2003).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, zu untersuchen, ob sich nach zehnwöchiger, erfolgreicher anxiolytischer Behandlung mit Paroxetin eine Änderung der Serumcholesterinspiegel und/oder eine veränderte Ausscheidung von Katecholaminabbauprodukten im Urin beobachten lässt.

### 4.1 Untersuchungsteilnehmer (Ein- und Ausschlusskriterien)

Die Probanden für unsere Untersuchung wurden in der verhaltenstherapeutischen Ambulanz der psychiatrischen Klinik des UKE rekrutiert. Um die Rekrutierung zu beschleunigen haben wir einige niedergelassene Nervenärzte angeschrieben, denen für die Überweisung geeigneter Patienten eine geringe finanzielle Entschädigung angeboten wurde. Es sollten männliche und weibliche Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit den Diagnosen Panikstörung (ICD 10 F41.0), Agoraphobie mit Panikstörung (F 40.01) oder Soziophobie mit Panikattacken (F40.1) an der Studie teilnehmen. Ihre Erkrankung sollte mindestens seit sechs Monaten bestehen. Die Patienten wurden nach einem diagnostischen Gespräch mit dem Leiter der Arbeitsgruppe „Angststörungen und Serumlipidkonzentrationen“, PD Dr. med. H. Peter, über die Studie informiert und nach ihrem Einverständnis und ihrer erklärten Bereitschaft zur mindestens zehnwöchigen Einnahme des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffes Paroxetin in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren: Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit, Schwangerschaft, sowie die Einnahme von Medikamenten, die mit dem Lipidmetabolismus interagieren können. Dazu zählen Schilddrüsenmedikamente, Kortikoide, Östrogene, Gestagene, Lipidsenker, Betablocker, Benzothiadiazine, Methylxanthine, Neuroleptika und Benzodiazepine (Ginsberg and Goldberg 1999). Wegen der Gefahr einer Interaktion mit dem einzunehmenden SSRI Paroxetin mussten auch Patienten unter Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern ausgeschlossen werden. Ebenso von der Teilnahme

ausgeschlossen wurden Patienten, die unter organischen Erkrankungen litten, die Symptome von Panik hervorrufen können oder den Lipidspiegel verändern: Schilddrüsenfunktionsstörungen, Morbus Cushing, Diabetes mellitus, Glykogenspeicherkrankheiten, bekannte Hyperlipidämien (Rader and Hobbs 2005; Riesen 1998). Standen die Patienten zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes unter psychotroper Medikation, wurde diese abgesetzt und eine angemessene Auswaschzeit abgewartet, um dann mit der Einnahme von Paroxetin zu beginnen.

## 4.2 Beschreibung der Stichprobe

In die Studie wurden insgesamt 29 Patienten aufgenommen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 37,34 Jahren (Minimum 19 J., Maximum 65 J.).

Von den 29 Patienten waren 13 männlichen (44,8 %) und 16 weiblichen (55,2 %) Geschlechts.

23 (79,3 %) Patienten erhielten die Diagnose einer Agoraphobie mit Panikstörung, sechs (20,7 %) litten an einer reinen Panikstörung. Zehn Patienten erhielten zusätzlich die Diagnose Soziale Phobie, 18 waren außerdem an einer Depression bzw. Dysthymie erkrankt und zwei erfüllten im diagnostischen Interview die Kriterien einer Zwangsstörung. Acht Patienten wurden im MINI als suizidal eingestuft (einer als leicht, drei als mässig und vier als hochgradig suizidal). Als Nebendiagnosen traten auf: Alkoholmissbrauch in zwei Fällen, Alkoholabhängigkeit in einem Fall, ein Patient hatte eine Opioidabhängigkeit, ein anderer eine somatoforme Störung und ein Patient litt an einer Störung der Impulskontrolle.

Eine Patientin wurde uns von einem niedergelassenen Nervenarzt überwiesen. Mehrere andere überwiesene Patienten konnten wir auf Grund diagnostischer Unstimmigkeiten nicht in die Studie aufnehmen.

Zehn Patienten, sechs Männer und vier Frauen, beendeten die Studie aus unterschiedlichen Gründen nicht. Sieben von ihnen litten an einer Agoraphobie mit Panikstörung, drei an einer Panikstörung. Darunter waren unter anderem der Proband mit Alkoholabhängigkeit, einer mit Alkoholabusus, der Patient mit Impulskontrollstörung bzw. drei der als suizidal eingestuften Patienten. In zwei Fällen war der Abbruch den zu befürchtenden (Interaktion mit einer notwendig gewordenen gerinnungshemmenden Medikation) oder aufgetretenen Nebenwirkungen von Paroxetin zuzuschreiben. Die Patienten, die die Studie aus unterschiedlichen Gründen abbrachen, unterschieden sich im Gruppenvergleich in den psychometrisch erhobenen Daten nur in den Scores der vom Untersucher ausgefüllten Panikskala (Panikskala Fremdrating) von den neunzehn Beendern. Sie wiesen im Mittel höhere

Scores auf (vgl. Abschnitt 5.1). Die im Blut gemessenen Parameter unterschieden sich bis auf den zum Zeitpunkt Prä 2 erhobenen Cholesterinwert nicht zwischen den Gruppen. Die sechs gemessenen Abbrecher wiesen zum zweiten Erhebungszeitpunkt vor Beginn der medikamentösen Behandlung niedrigere mittlere Gesamtcholesterinwerte auf als die Gruppe der Beender (vgl. Abschnitt 5.1).

Insgesamt gehen also die Daten von 19 Patienten in die Untersuchung ein. Von den 19 Probanden waren zwölf weiblichen (63,16 %) und sieben männlichen (36,84 %) Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 37,74 Jahre, der jüngste Patient war neunzehn Jahre alt, der älteste 54. Die Frauen waren im Durchschnitt 38,42 Jahre alt, die Männer erreichten ein Durchschnittsalter von 33,86 Jahren. Die Altersverteilung wird in Abb. 4.1 dargestellt.

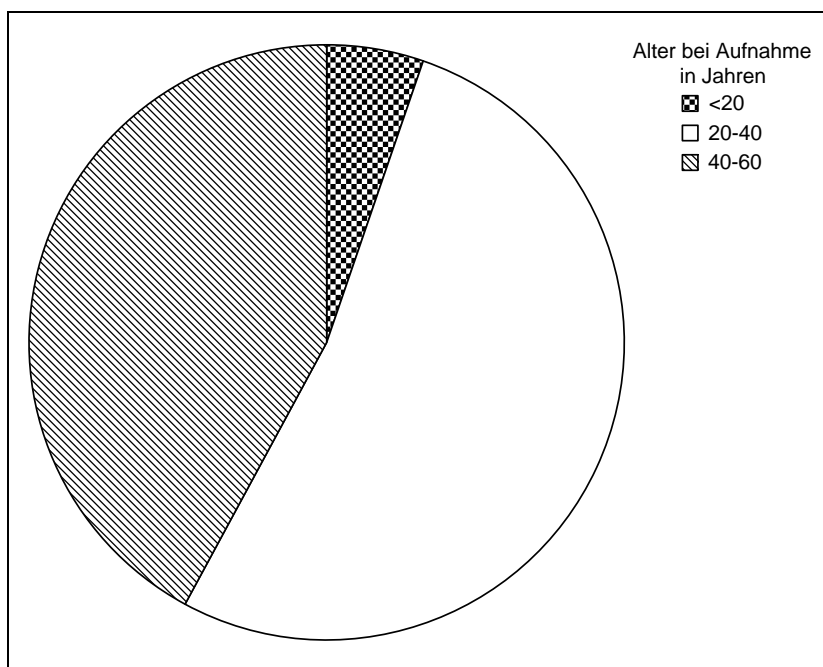


Diagramm 4.1 zur Altersverteilung der endgültigen Stichprobe

Drei Patienten litten an einer reinen Panikstörung, sechzehn an Agoraphobie mit Panikattacken. Die Komorbiditäten waren folgende (vgl. Abb. 4.2): Zehn Patienten litten zusätzlich an einer Depression, sechs an einer Sozialen Phobie und zwei an einer Zwangsstörung. Fünf Patienten wurden im diagnostischen Interview als suizidal eingestuft (einer als leicht, zwei als mäßig und zwei als hochgradig suizidal).

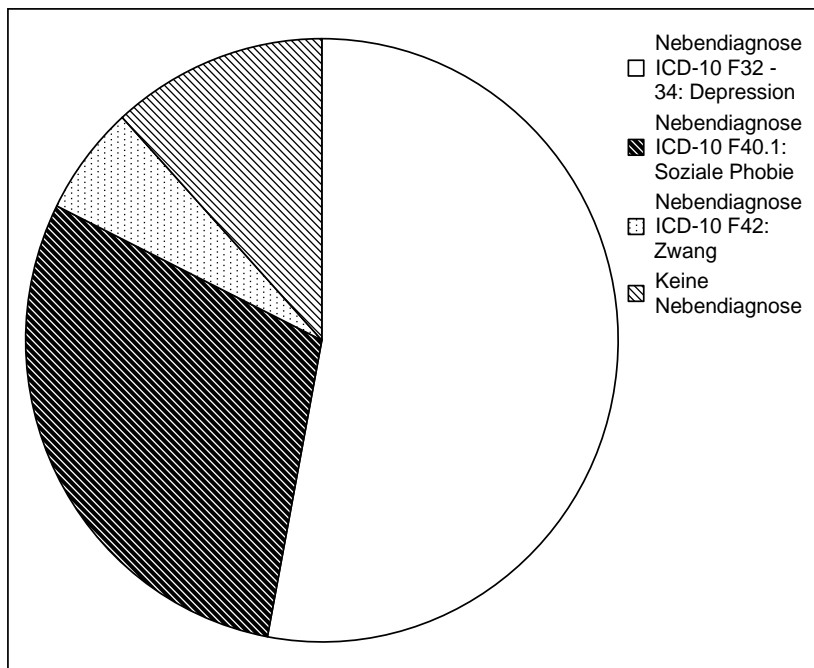


Diagramm 4.2 Komorbiditäten in der endgültigen Stichprobe

#### 4.3 Untersuchungsdurchführung/-verfahren

Die Beobachtung der Patienten erstreckte sich über zehn Wochen. Während dieser Zeit sollten die Patienten fünf Untersuchungstermine wahrnehmen. Zwei dieser Termine lagen vor Beginn der medikamentösen Behandlung mit Paroxetin (Messzeitpunkte Prä 1 und Prä 2), zwei nach zehnwöchiger Behandlung (Messzeitpunkte Post 1 und Post 2) und ein Termin nach fünf Wochen diente v. a. der Betreuung der Patienten und der Auswertung der eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen. Der Abstand zwischen den Terminen Prä 1 und 2 bzw. Post 1 und 2 betrug drei bis vier Tage. Eine Feststellung von Blutdruck, Puls, Größe und Gewicht fand vor Beginn der Behandlung und nach zehn Wochen statt (zu den Terminen Prä 1 und Post 1). Bei den beiden Prä- bzw. Post-Terminen wurden morgens zwischen acht und neun Uhr Nüchtern-Blutproben genommen. Sie wurden im Zentral- und im Hormonlabor des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf untersucht. Je einmal Prä und Post sammelten die Untersuchungsteilnehmer zu Hause über 24 Stunden Urin (getrennt in je 12-Stunden Tag- und Nachturin). Proben davon wurden im Hormonlabor des Universitätsklinikums Hamburg untersucht.

Allen Patienten wurde angeboten nach Beendigung der Studie an einer der von der verhaltenstherapeutischen Ambulanz angebotenen Panik-Gruppen teilzunehmen. In diesen werden Informationen, Strategien zur Bewältigung der Angst und Erfahrungsaustausch angeboten.

## 4.4 Messinstrumente

### 4.4.1 Blut

Es wurden jeweils vier Blutentnahmen vorgenommen, zu denen die Patienten nüchtern zu erscheinen gebeten wurden. Dazu wurden Serummonovetten ohne Zusatz von Gerinnungshemmern a 9 ml (Sarstedt) und EDTA-Monovetten a 3,2 ml (Sarstedt) benutzt und ins Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf geschickt. Zur Kontrolle der Leber- und Schilddrüsenfunktion wurden bei den Laboruntersuchungen zu den Zeitpunkten Prä1 und Post1 die  $\gamma$ GT und TSH, T3, T4 und freies T4 mitbestimmt. Die Bestimmung der Schilddrüsen-Parameter wurde mit einem Boehringer Mannheim Immunoessay Analyseautomaten (Elecsys 1010 und 2010) als Elektro-Chemi-Lumineszenz Immunoessay (ECLIA) durchgeführt. Die  $\gamma$ GT wurde mit Hilfe der Szas-Methode bei 37°C in einem Boehringer-Mannheim-Gerät bestimmt. Die Konzentrationen [Einheit mg/dl] von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, HDL- und LDL-Cholesterin wurden zu den Messzeitpunkten Prä 1 und 2 sowie Post 1 und 2 bestimmt. Diese zweifache Bestimmung diente der Kontrolle von eventuellen alltäglichen, ernährungsbedingten sowie situativ bedingten Schwankungen (Bookstein et al 1990; Mogadam et al 1991). Die Triglyceride wurden mit einem enzymatischen Farbstest (GPO-PAP; Boehringer-Mannheim) ermittelt. Bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde die COD-PAP-Methode eingesetzt. Die HDL-Cholesterin-Fraktion wurde mit einem homogenen enzymatischen Farbstest an einem BM-Hitachi (Boehringer-Mannheim) bestimmt. Die LDL-Fraktion wurde mit der Friedewald-Formel errechnet (Riesen 1998). Außerdem erfolgte die Bestimmung des Blutbildes und des Hämatokrits, um einen eventuellen Einfluss von Hämokonzentration auf das Lipidprofil zu kontrollieren (vgl. Abschnitt 2.6.5).

### 4.4.2 Urin

Die Messung der Stresshormonausschüttung erfolgt indirekt über die Messung der Ausscheidung der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin im Urin. Bei Tieren ist deren Monitoring als Spiegel für Veränderungen im Sympathischen Nervensystem validiert (Hay et al 2000). Auch beim Menschen ist bekannt, dass die Ausscheidung von Katecholaminen im Urin einer zirkadianen Rhythmik mit Peakkonzentrationen am frühen Nachmittag folgt, mit der Kortisolausscheidung korreliert (Summers et al 1983) und unter Stress signifikant ansteigt

(Bassett et al 1987; Carlson et al 1968). Es scheint als ob das unter Stress sich verändernde Ausschüttungsprofil noch eine Weile nach Ende der Stressperiode benötigte, um wieder zu normalen Werten zurückzukehren. Sluiter hat dies für Fernfahrer gezeigt, deren Katecholaminausscheidung während und nach einer langen Fahrt gemessen wurde. Auch am zweiten freien Tag nach der beobachteten Fahrt war die Katecholaminausscheidung noch nicht zu den Werten der baseline zurückgekehrt (Sluiter et al 1998). PTSD Patienten zeigten eine signifikant erhöhte 24-Stunden-Katecholaminausscheidung im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen. Die Höhe der Katecholaminexkretion war signifikant mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Insbesondere Intrusionen waren mit hohen Katecholaminausscheidungen korreliert (Yehuda et al 1992).

Beeinflusst wird die Katecholaminausschüttung und auch –ausscheidung von Rauchen, Kaffeegenuss, Gewichtsveränderungen und Sport (Hansen et al 2001; Kinnunen and Vihko 1991; Lane et al 2002).

Die Methode der indirekten Stresshormonmessung ist nicht invasiv und einfach. Vermutlich ist sie der plasmatischen direkten Messung der Katecholamine überlegen, weil sie ein kumulatives Bild der Stresshormonausschüttung über einen größeren Zeitraum erlaubt. Wegen der pulsatilen Freisetzung dieser Hormone und der circadianen Variationen wären zahlreiche Einzelmessungen notwendig, um ein direktes Profil der Katecholaminausschüttung zu erstellen. Allerdings ist die Blutentnahme selbst immer stressinduzierend und verfälscht die Messungen. Sehr wahrscheinlich repräsentiert also die Messung der Katecholaminausscheidung im Urin am adäquatesten die arteriellen Katecholaminkonzentrationen (Steptoe 1987).

Die Stresshormone Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin wurden für die vorliegende Untersuchung im zwei mal 12-Stunden-Urin, getrennt für Tag und Nacht, bestimmt. Die Urinsammlung wurde von den Untersuchungsteilnehmern zu Hause durchgeführt, beginnend morgens nach dem ersten Wasserlassen und endend am Folgetag nach dem ersten Wasserlassen. Die Patienten wurden gebeten, an den Tagen der Urinsammlung möglichst keine koffein- oder teehaltigen Getränke zu sich zu nehmen und das Rauchen so weit als möglich einzuschränken. In die zwei lichtgeschützten Sammelbehälter wurden vor Beginn der Sammlung jeweils 10 ml 6N HCL vorgelegt, da Katecholamine äußerst lichtempfindlich und bei neutralem oder nur leicht saurem pH instabil sind. Unter Angabe der Gesamtmenge wurde eine lichtgeschützte Monovette a 10 ml aus jedem Behälter ins Zentrallabor gebracht. Daraus wurden dann die Konzentrationen [Einheit  $\mu\text{g}/12\text{ h}$ ] von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin mit der HPLC-Methode bestimmt.



#### 4.4.3 Psychometrie

Als standardisiertes diagnostisches Instrument diente uns die von M. Ackenheil ins Deutsche übertragene Fassung des kurzen strukturierten MINI-Interview (Sheehan et al 1998) zur Absicherung unserer Diagnosen. Es wurde beim ersten Untersuchungstermin entweder von PD Dr. H. Peter oder von Dr. L. Kils-Hütten (zu der Zeit AIP) durchgeführt.

Vor Beginn der Behandlung und nach Beendigung der Studienteilnahme füllten die Patienten ein standardisiertes Fragebogenpaket aus. Dieses war so konzipiert, dass es einerseits die Symptomatik bestimmen und quantifizieren hilft und andererseits zur Quantifizierung eventueller interagierender Variablen wie Ernährungs- und Bewegungsverhalten oder bestimmter Persönlichkeitsfaktoren dient. Es bestand aus Panik- und Agoraphobiefragebogen (Bandelow 1995), Beck-Angstinventar (Margraf and Ehlers 1995), Fear-Survey-Schedule (Hallam and Hafner 1978), Beck Depressions Inventar (Hautzinger et al 1994), Freiburger Persönlichkeitsinventar (Fahrenberg et al 1984), Toronto Alexithymie Skala (Bach 1996), Maastricht Fragebogen (Appels et al 1987), Ernährungs- und Bewegungsfragebogen (Kristal et al 1990; Öder 2000), soziodemographischem Fragebogen und Fragen zur Erkrankungsgeschichte. Fremdbeurteilungsinstrument ist dabei nur die Panikskala von Bandelow, die das Niveau der Angst misst.

##### *Panik- und Agoraphobiefragebogen von Bandelow (PSs und PSf)*

Das zweiteilige Messinstrument besteht aus einem Selbstratingteil (Panikskala selbst = PSs) und einem Fremdratingteil (Panikskala fremd = PSf). Es fußt auf den diagnostischen Kriterien des DSM-IV und misst die Häufigkeit und Schwere von stattgehabten Panikattacken bei Patienten mit Agoraphobie und/oder Panikstörung bezogen auf die vorausgehende Woche. Zusätzlich werden konkrete angstausslösende Situationen beschrieben, die der Patient einordnen soll (für insgesamt 13 Items werden jeweils Punktwerte von 0-4 vergeben und addiert, Maximalwert von 52 Punkten). Je höher der erreichte Gesamtscore desto ausgeprägter die Schwere der Störung. Zusätzlich hat der Patient die Möglichkeit individuelle Angstauslöser zu nennen.

##### *Beck-Angstinventar (BAI)*

Mit dem BAI soll das Konstrukt Ängstlichkeit so weit als möglich unabhängig von depressiver Symptomatik erfasst werden. Das Selbstbeurteilungsinstrument umfasst 21 Items, die auf einer 3-Punkte Skala von 0 = überhaupt nicht bis 3 = stark – „ich konnte es kaum aushalten“ - die

Belastung des Patienten durch das jeweilige Symptom messen, bezogen auf die vorausgehenden sieben Tage. 19 der 21 Items sind an die Symptomliste des DSM–III-R zur Klassifikation von Panikanfällen und generalisierter Angst angelehnt. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Punktwerte und kann 0 bis 63 Punkte betragen. Werte unter 24 Punkte weisen auf eine unauffällige oder allenfalls mäßige Ausprägung einer Angstsymptomatik hin, während Gesamtscores über 24 als klinisch relevant zu werten sind (Margraf and Ehlers 1995).

#### *Deutsche Fassung der Fear-Survey-Schedule (FSS)*

Die FSS dient zur spezifischen Erfassung von Phobien. Sie besteht aus 45 Items (angstauslösende Objekte oder Situationen), die sich den Subgruppen Agoraphobie, Kleintierphobie, Blut- und Verletzungsphobie und Spezifische Situationsängste zuordnen lassen. Das Ausmaß der subjektiven Angst in bzw. vor diesen spezifischen Situationen wird ermittelt. Die Intensität der Angst wird gemessen von 0 = keine Angst bis 3 = panische Angst. Der Gesamtscore ergibt sich durch Addition und liegt zwischen 0 und 135.

#### *Beck-Depressionsinventar (BDI)*

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der die Schwere einer depressiven Symptomatik erfassen hilft. 21 Symptome werden erfasst, wobei diese nach aufsteigender Schwere beurteilt werden (0 = nicht vorhanden; 1 = leichte Ausprägung; 2 = mäßige Ausprägung; 3 = starke Ausprägung). Die als Selbstaussagen formulierten zu beurteilenden Aussagen beziehen sich auf die letzte Woche. Die erreichten Punktzahlen werden addiert. Die Summe liegt zwischen 0 und 63 Punkten. Werte unter 11 können als unauffällig angesehen werden, Werte zwischen 12 und 17 weisen auf eine schwache depressive Symptomatik hin. Ein Punktwert größer 18 gilt als klinisch relevant und wird weiter aufgeteilt in 18 bis 26 Punkte, zu beurteilen als mäßige Depression und grösser 26 Punkte zu beurteilen als schwere depressive Symptomatik.

#### *Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI)*

Das FPI-R misst auf zehn Standard- und zwei Zusatzskalen anhand von 138 Fragen folgende Persönlichkeitsmerkmale: Lebenszufriedenheit, Soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, Körperliche Beschwerden, Gesundheitssorgen, Offenheit, Extraversion und Emotionalität.

Mit diesen Skalen werden breite Konstrukte, die andere abgrenzbare psychologische Subkonstrukte enthalten, abgebildet. Nach einem speziellen Fragenschlüssel wurden die individuellen Antworten zu den Standardskalen in Form von Summenrohwerten errechnet. Diese wurden dann unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter des Untersuchungsteilnehmers mit Hilfe von Normtabellen in Stanine-Werte transformiert und in die Analyse einbezogen.

#### *Deutsche Fassung der Toronto Alexithymie Skala (TAS 20)*

A-lexi-thymie - ein von Taylor, Bagby, Luminet und Parker eingeführtes Konstrukt -, das definiert ist als Unvermögen, seinen Gefühlen verbalen Ausdruck zu verleihen, ist ein transnosographisches Konzept, das bei einer Vielzahl von psychischen Erkrankungen präsent ist, besonders auch bei Angsterkrankungen und psychosomatischen Störungen (Parker et al 2003; Taylor et al 1991; Taylor et al 2003).

Die TAS-20 ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 20 Items, die drei für die Alexithymie typische Faktoren ermittelt: Erstens die Schwierigkeit Emotionen zu identifizieren und von körperlichen Sensationen zu unterscheiden, zweitens die Unfähigkeit Emotionen zu beschreiben und drittens den extern orientierten Denkstil, die pensée opératoire. Anhand einer fünfstufigen Skala sind 20 Feststellungen einzuschätzen in 1 = trifft überhaupt nicht zu, 2 = trifft selten zu, 3 = trifft teilweise zu, 4 = trifft oft zu und 5 = trifft vollständig zu. Die Auswertung erfolgt durch Addition der Itemwerte. Fünf der Items sind positiv formuliert und müssen umgepolt werden. Der Gesamtsummenwert liegt zwischen 20 und 100 Punkten. Werte unter 51 geben keinen Hinweis auf Alexithymie, Werte zwischen 52 und 60 stehen für eine fragliche Alexithymie und Werte größer 60 stellen eine Alexithymie fest.

Die Anwendung des Fragebogens ist insofern fraglich, als Subjekte mit geringer Introspektionsfähigkeit Fragen beantworten sollen, die eine gewisse Introspektionsfähigkeit erfordern.

#### *Maastricht Fragebogen*

Der Maastricht Fragebogen umfasst 21 Items. Er misst Gefühle von Müdigkeit, Vitalitätsverlust, Hilflosigkeit und Depression. Das Ensemble dieser Gefühle wurde von Appels als „vital exhaustion“ bezeichnet. Dessen Erfassung mit dem Maastricht Fragebogen erwies sich als prädiktiv für das Auftreten von Myokardinfarkten in einem follow-up Intervall von 4,2 Jahren (Appels et al 1987). Den 21 Fragen sind jeweils drei Antwortmöglichkeiten zugeordnet (Ja = 2; ? = 1; Nein = 0). Zwei Antworten sind umgekehrt zu werten. Der Gesamtscore ergibt sich durch

Addition und liegt zwischen null und 42 Punkten. Das Ausmaß der „vital exhaustion“ steht in linearem Verhältnis zu diesem Score.

#### *Ernährungsfragebogen*

Der Ernährungsfragebogen ist an ein validiertes US-amerikanisches Messinstrument angelehnt (Kristal et al 1990) und wurde an die in der Bundesrepublik Deutschland üblichen Ernährungsgewohnheiten angepasst (Öder 2000). Er umfasst 18 Fragen, welche Qualität und Quantität der Nahrung der vorausgehenden zwei Woche erfragen. Anzahl und Umfang der zu sich genommenen Mahlzeiten werden erfasst, sowie die individuelle Zusammensetzung der Nahrung. Diese wiederum wird anhand zweier Skalen in eine fettreiche und eine ballaststoffreiche Komponente gegliedert. Eine hohe Gesamtpunktzahl weist auf eine eher ballaststoffarme und fettreiche Diät hin.

#### *Bewegungsfragebogen*

Der Bewegungsfragebogen besteht aus zehn Fragen, die die alltäglichen Bewegungsmuster als auch die regelmäßigen sportlichen Aktivitäten des Probanden abbilden, sowie die körperliche Belastung im Berufsleben bezogen auf die vergangenen zwei Wochen abfragen. Zur Abschätzung der umgesetzten Kalorien werden Frequenz, Dauer und Intensität von sportlichen Aktivitäten, Fahrradfahren und Fußwegen in die Berechnung einbezogen. Der Gesamtsummenwert setzt sich aus drei Produktwerten für Sport, Fahrradfahren und Fußwege zusammen. Der Produktwert wurde über einen von der jeweiligen Aktivität abhängigen Faktor ermittelt, der dem Energieverbrauch der jeweiligen Aktivität in Joule/kg x s in etwa entspricht. Dieser Faktor betrug für Fahrradfahren 8, Spazieren/Zufußgehen 7, für Joggen 11, für Schwimmen 12,4 etc.. Die berufliche Aktivität wurde nach Dauer und körperlicher Schwere beurteilt und als Produktwert addiert (Mindermann 2000; Öder 2000).

### 4.5 Statistische Verfahren

Die Datenerfassung und Verwaltung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL, Version 2000, der Firma Microsoft.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS für Windows, release 12.0 der Firma SPSS erstellt. Als statistische Maßzahlen dienten Mittelwert, Median und

Standardabweichung. Zum Einsatz kamen t-Tests für verbundene und unverbunden Stichproben, einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) sowie Korrelationsanalysen nach Pearson.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Unterschiede zwischen drop-outs und Studienbeendern

Die Patienten (n=10), die die Studie aus verschiedenen Gründen abbrachen, unterschieden sich hinsichtlich zweier erhobener Parameter von den neunzehn Studienbeendern. Ein signifikanter Unterschied ergab sich im Gruppenvergleich in den psychometrisch erhobenen Daten der vom Untersucher ausgefüllten Panikskala (Panikskala Fremdrating). Die ausgewerteten Daten der Drop-outs (n=9) ergaben mittlere Panikskalacores von 34 (SD 5,83), während die 19 Beender einen niedrigeren Mittelwert von 28,37 (SD 5,94) erreichten. Der Unterschied wurde bei einer mittleren Differenz von 5,63 signifikant ( $T=2,36$ ,  $df=26$ ,  $p\leq 0,05$ ).

Die im Blut gemessenen Parameter der Drop-outs (n=6) unterschieden sich bis auf den zum Zeitpunkt Prä 2 erhobenen Cholesterinwert nicht zwischen den Gruppen. Die Studienabbrecher wiesen zum zweiten Erhebungszeitpunkt vor Beginn der medikamentösen Behandlung mittlere Gesamtcholesterinwerte von 171,17 mg/dl (SD 55,93) auf, während in der Gruppe der Beender ein höherer Mittelwert von 209,32 mg/dl (SD 32,83) gemessen wurden. Der Unterschied war bei einer mittleren Differenz von 38,15 mg/dl signifikant ( $T=-2,09$ ,  $df=23$ ,  $p\leq 0,05$ ).

### 5.2 Hauptfragestellungen

#### 5.2.1. Veränderung der Angstsymptomatik

Vor Beginn der medikamentösen Behandlung erreichten die Untersuchungsteilnehmer einen mittleren BAI-Score von 34,32 (SD 10,97) mit einem Minimum bei 13 und einem Maximum von 60. Frauen wiesen einen mittleren Wert von 33,41 (SD 6,86), Männer von 35,86 (SD 16,46) auf. Nach zehnwöchiger medikamentöser Behandlung mit Paroxetin lag der mittlere BAI-Wert bei 16,11 (SD 11,07, Minimum 2, Maximum 35). Frauen hatten einen mittleren Wert von 18,5 (SD 10,6), Männer von 12 (SD 11,43).

Die mittlere Abnahme der BAI-Scores im Laufe der medikamentösen Behandlung lag bei 18,21 (SD 12,80) und war hochsignifikant ( $T=6,20$ ,  $df=18$ ,  $p\leq 0,001$ , vgl. auch Tab. 5.1). Frauen (mittlere Abnahme 14,92 und SD 11,23) und Männer (mittlere Abnahme 23,86 und SD 14,21) unterschieden sich in Bezug auf die Abnahme des BAI im Verlauf der Behandlung nicht signifikant ( $F=2,31$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ).

Wie bereits im BAI zeigten sich auch in der FSS und der Panikskala, sowohl im Selbst- als auch im Fremdrating, ein signifikanter Rückgang der Symptomatik: In der FSS ergab sich vor Beginn der medikamentösen Behandlung ein mittlerer Score von 46,21 (Min. 18, Max. 82, SD 21,72). Nach zehnwöchiger Behandlung lagen die Werte bei 32,42 im Mittel (Min. 0, Max. 65, SD 18,57). Im Selbstrating der Panikskala (PSs) erreichten die Probanden vor Beginn der Behandlung einen mittleren Wert von 28,26 (Min. 18, Max. 42, SD 7,53), der nach zehn Wochen auf 12,68 (Min. 0, Max. 31, SD 10,05) absank. Das Fremdrating der Panikskala (PSf) erbrachte eine ähnliche Entwicklung mit einem Mittelwert vor Behandlungsbeginn von 28,33 (Min. 21, Max. 41, SD 6,11) und einer Abnahme auf einen Mittelwert von 10,39 (Min. 0, Max. 34, SD 10,78) zum Post-Messzeitpunkt.

Die Abnahmen in FSS, Panikskala Selbst-, sowie Fremdrating waren hochsignifikant (siehe Tab. 5.1).

Tab. 5.1 Ergebnisse des Prä-Post-Vergleichs von BAI, FSS, PSs und PSf

|                         | N  | MW der Differenz | SD    | T    | df | Sig. (2-seitig) |
|-------------------------|----|------------------|-------|------|----|-----------------|
| BAI                     | 19 | 18,21            | 12,80 | 6,20 | 18 | <b>0,000</b>    |
| FSS                     | 19 | 13,79            | 17,96 | 3,35 | 18 | <b>0,004</b>    |
| Panikskala Selbstrating | 19 | 15,58            | 13,84 | 4,91 | 18 | <b>0,000</b>    |
| Panikskala Fremdrating  | 18 | 17,94            | 10,10 | 7,54 | 17 | <b>0,000</b>    |

## 5.2.2 Veränderungen der psychometrischen Daten

Auch BDI und Maastricht Fragebogen zeigten eine signifikante Entwicklung im Lauf der Untersuchung. Die Werte im BDI ergaben vor Beginn der medikamentösen Behandlung einen mittleren Score von 21,63 (Min. 1, Max. 47, SD 11,06), der nach zehnwöchiger Behandlungsdauer hochsignifikant auf 9,47 (Min. 0, Max. 28, SD 7,84) absank ( $T=5,52$ ,  $df=18$ ,  $p\leq 0,001$ ). Frauen wiesen vor Beginn der medikamentösen Intervention einen mittleren BDI-Score von 22,67 (SD 10,97) auf, Männer von 20,09 (SD 12,10). Am Ende des Untersuchungszeitraums lagen die mittleren Scores der weiblichen Untersuchungsteilnehmer bei 11,25 (SD 8,62), während die männlichen Studienteilnehmer mittlere Werte von 6,43 (SD 5,56) aufwiesen. Die mittlere Abnahme der BDI-Scores lag bei 12,16 (SD 9,59) und war hochsignifikant ( $T=5,52$ ,  $df=18$ ,  $p\leq 0,001$ , vgl. auch Tab. 5.2). Frauen (mittlere Abnahme 10,83

und SD 8,32) und Männer (mittlere Abnahme 14,43 und SD 11,82) unterschieden sich in Bezug auf die Abnahme des BDI im Verlauf der Behandlung nicht signifikant ( $F=0,61$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ).

Die Ergebnisse des Maastricht Fragebogens als Maß für „vital exhaustion“ lagen bei mittleren Scores von 30,37 (SD 8,19) vor und 18,26 (SD 11,26) nach Behandlungsbeginn. Die Abnahme von im Mittel 12,11 (SD 11,36) Punkten war hochsignifikant ( $T=4,65$ ,  $df=18$ ,  $p\leq 0,001$ , vgl. Tab. 5.2).

Für Ernährungs- und Bewegungsverhalten ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Erhebungszeitpunkten (s. Tab. 5.2).

Die Toronto Alexithymie Skala wurde nur zum Prä-Zeitpunkt erhoben, weil von einem stabilen Merkmal auszugehen ist. Der im Mittel erreichte Score lag bei 47,81 (SD 17,24). Frauen erreichten im Mittel 54,33 Punkte (SD 12,90). Sie unterschieden sich signifikant von den Männern ( $F=6,12$ ,  $df=1$ ,  $p<0,05$ ) mit im Mittel 38,91 (SD 18,94) Punkten.

Tab. 5.2 Ergebnisse des Prä-Post-Vergleichs von BDI, Maastricht- sowie Ernährungs- und Bewegungsfragebogen

|            | N  | MW der Differenz | SD    | T     | df | Sig. (2-seitig) |
|------------|----|------------------|-------|-------|----|-----------------|
| BDI        | 19 | 12,16            | 9,59  | 5,52  | 18 | <b>0,000</b>    |
| Maastricht | 19 | 12,11            | 11,36 | 4,65  | 18 | <b>0,000</b>    |
| Ernährung  | 11 | -0,09            | 6,22  | -0,05 | 10 | n. s.           |
| Bewegung   | 11 | -11,31           | 20,89 | -1,80 | 10 | n. s.           |

### 5.2.3 Veränderung der Serumlipidkonzentrationen

Für die Lipidfraktionen gab es vier Messzeitpunkte, zwei vor Beginn der medikamentösen Behandlung und zwei nach zehnwöchiger Behandlungsdauer. Die Werte werden jeweils in der Einheit mg/dl angegeben.

#### *Veränderungen der Gesamtcholesterinkonzentration*

Für das Gesamtcholesterin ergab sich zum Zeitpunkt Prä 1 ein Mittelwert von 215,06 (Median 205,50, Min. 168, Max. 282, SD 37,69), für den Zeitpunkt Prä 2 ein Mittelwert von 208,11 (Median 199,50, Min. 159, Max. 265, SD 33,35). Nach zehn Wochen lag der Mittelwert zum Zeitpunkt Post 1 bei 212,22 (Median 213,50, Min. 173, Max. 253, SD 27,00), zum Zeitpunkt Post 2 bei 210,50 (Median 217, Min. 136, Max. 250, SD 29,79). Jeweils zum zweiten Messzeitpunkt



sanken die gemessenen Werte also ab (s. Diagramm 5.1). Der Unterschied über die Zeit war insgesamt nicht signifikant, weder für die jeweils Prä und Post gebildeten Mittelwerte ( $T=0,04$ ;  $df=17$ ;  $p=n.s.$ ) noch bei Berechnung zwischen den jeweils sich entsprechenden Erhebungszeitpunkten (Prä1- und Post1- Wert:  $T=0,70$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$  bzw. Prä2- und Post2- Wert:  $T=-0,47$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ).

Ein signifikanter Unterschied ( $F=4,81$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ) ergab sich zwischen Männern und Frauen zum Messzeitpunkt Prä 2 (s. Diagramm 5.1). Die weiblichen Untersuchungsteilnehmer hatten niedrigere Gesamtcholesterinwerte - im Mittel 196,89 (SD 28,93) - als die männlichen mit im Mittel einem Gesamtcholesterinwert von 208,57 (SD 32,37).

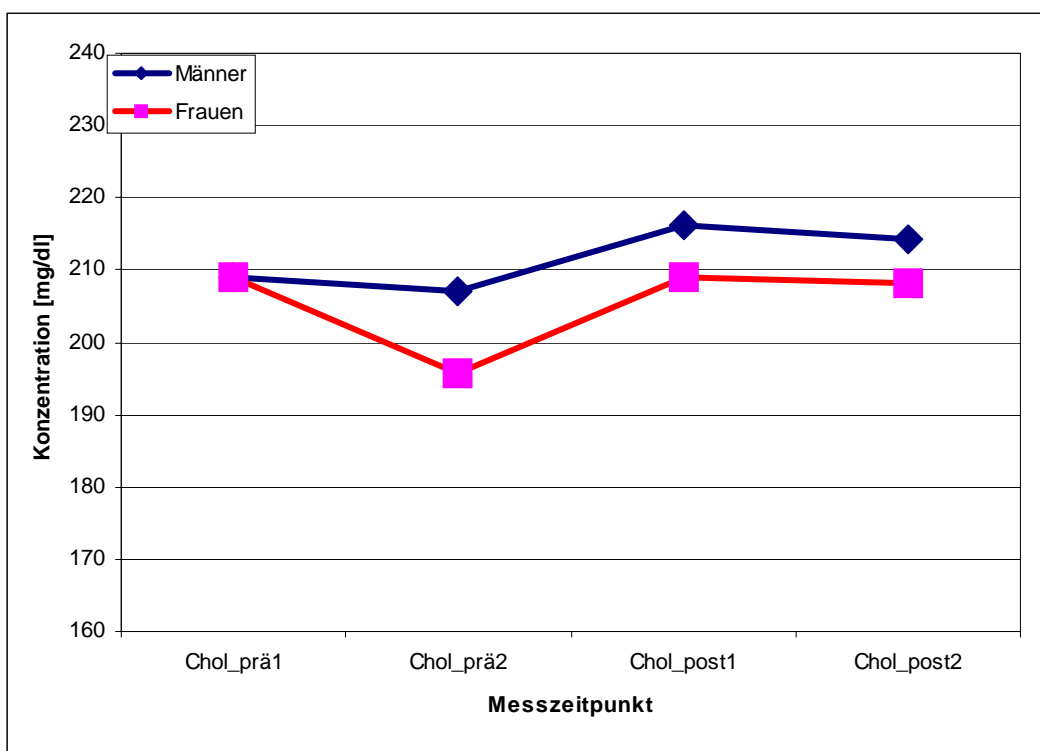


Diagramm 5.1 Entwicklung der Gesamtcholesterinkonzentration im Prä-Post-Vergleich

#### *Veränderungen der LDL-Cholesterinfraktion*

Die LDL-Fraktion [mg/dl] entwickelte sich ähnlich dem Gesamtcholesterin mit einem Mittelwert von 126,81 (Min. 82, Max. 188, SD 27,47) zum Zeitpunkt Prä 1, von 121,13 (Min. 80, Max. 170, SD 25,05) zum Zeitpunkt Prä 2, von 124,13 (Min. 92, Max. 168, SD 24,43) zum Zeitpunkt Post 1 und 122,56 (Min. 84, Max. 151, SD 21,2) zum Zeitpunkt Post 2. Weder für den Prä-Post-Vergleich der gemittelten Werte ( $T=0,15$ ,  $df=15$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die einzelnen Prä-Post-Vergleiche (Prä1- und Post1- Wert:  $T=0,85$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$  bzw. Prä2- und Post2- Wert:  $T=0,18$ ,  $df=16$ ,  $p=n.s.$ ) ergaben sich signifikante Unterschiede.

Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich nicht ( $F=1,02$ ,  $df=1,90$ ,  $p=n.s.$ ), wurden wegen fehlender geschlechtsspezifischer Richtlinien und Grenzwerte jedoch auch nicht näher verfolgt (vgl. Diagramm 5.2).

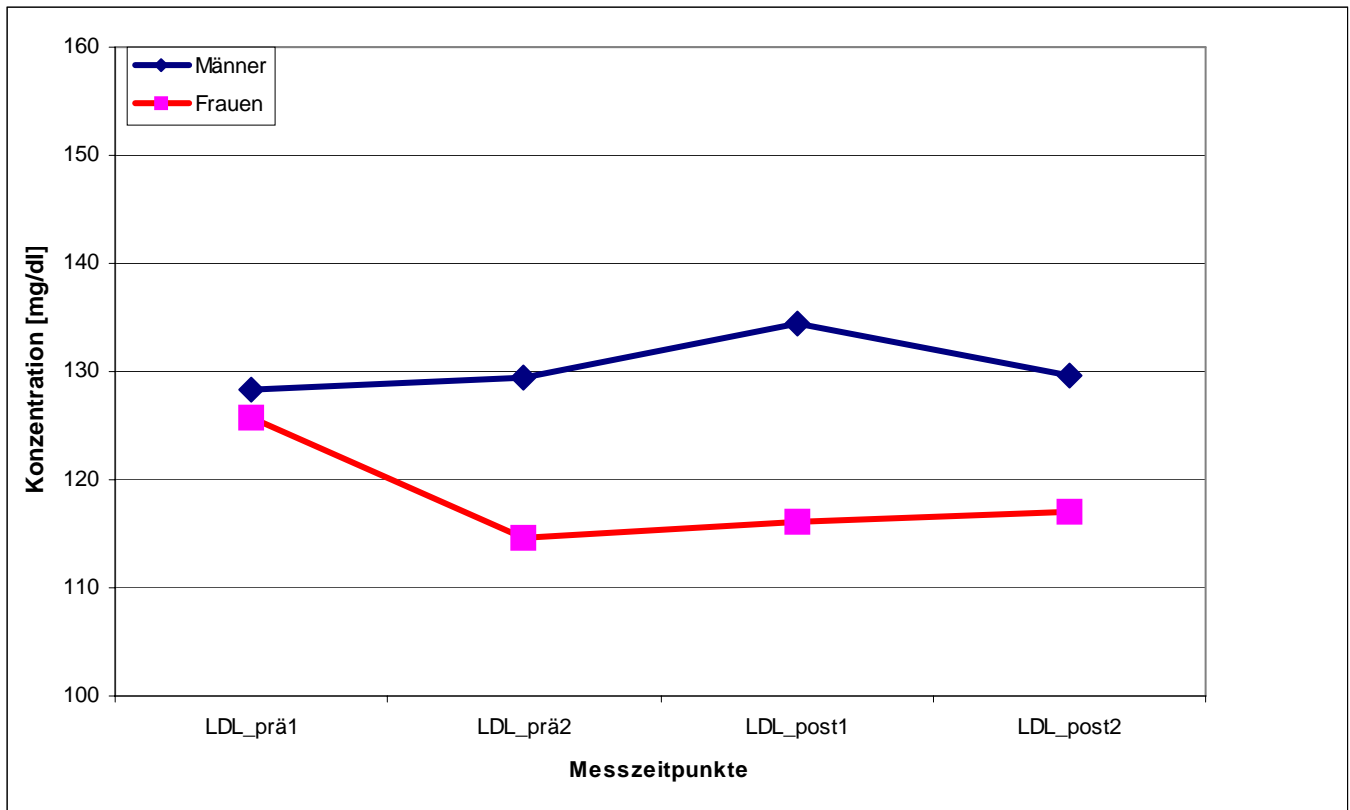


Diagramm 5.2 Entwicklung der LDL-Cholesterinkonzentration im Prä-Post-Vergleich

#### *Veränderungen der HDL-Cholesterinfraktion*

Für HDL [mg/dl] lag der Mittelwert zum Zeitpunkt Prä 1 bei 60,31 (Min. 39, Max. 113, SD 18,16), zum Zeitpunkt Prä 2 bei 58,31 (Min. 34, Max. 94, SD 14,99). Nach zehnwöchiger Behandlung lagen die Werte zum Zeitpunkt Post 1 bei 60,75 (Min. 38, Max. 100, SD 16,97) und zum Zeitpunkt Post 2 bei 58,38 (Min. 36, Max. 98, SD 18,16). Weder für die gemittelten Werte ( $T=-0,26$ ,  $df=16$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die einzelnen Prä-Post-Vergleiche (Prä1- und Post1- Wert:  $T=0,05$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$  bzw. Prä2- und Post2- Wert:  $T=-0,37$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ) ergaben sich signifikante Unterschiede.

Da für die HDL-Cholesterinkonzentration geschlechtsspezifische Richtwerte existieren, werden die Werte für Frauen und Männer hier ausführlich aufgeführt (vgl. Diagramm 5.3). Frauen hatten zum Zeitpunkt Prä 1 mittlere Werte von 65,11 (SD 22,65), Männer von 54,14 (SD 7,86), zum Zeitpunkt Prä 2 wiesen die weiblichen Teilnehmer mittlere Werte von 62 (SD 18,49), die männlichen von 53,57 (SD 7,72) auf. Zum Zeitpunkt Post 1 ergab sich für Frauen ein mittlerer

Wert von 65,44 (SD 20,54) und für Männer ein HDL-Cholesterinwert von 54,71 (SD 9,05). Zum Zeitpunkt Post 2 hatten die Frauen erneut einen Mittelwert von 65,44 (SD 20,65), für die männlichen Teilnehmer errechnete sich ein mittlerer Wert von 49,29 (SD 9,2). Lediglich zum Zeitpunkt Post 2 ergab sich damit ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern ( $F=5,73$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ).

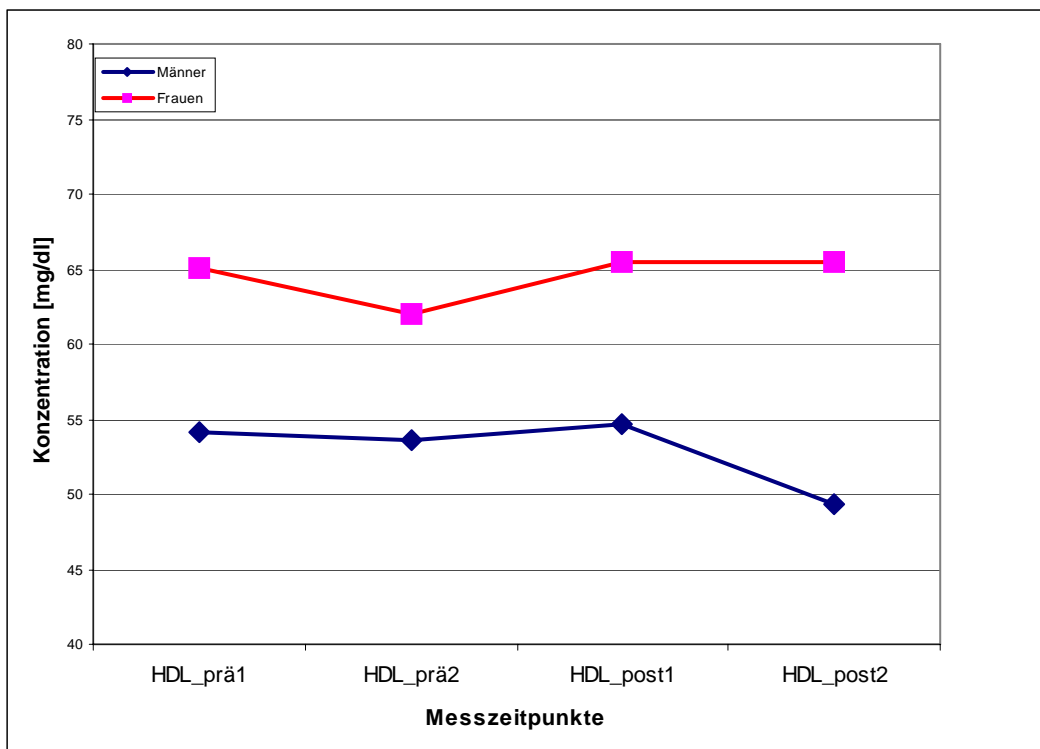


Diagramm 5.3 Entwicklung der HDL-Cholesterinkonzentration (geschlechtsspezifisch) im Prä-Post-Vergleich

#### *Veränderungen der Triglyceridkonzentration*

Für die Triglyceride [mg/dl] fand sich zum Zeitpunkt Prä 1 ein Mittelwert von 106,94 (Min. 46, Max. 239, SD 51,6), zum Zeitpunkt Prä 2 von 113,94 (Min. 46, Max. 235, SD 51,95), zum Zeitpunkt Post 1 von 118,76 (Min. 47, Max. 202, SD 45,99) und zum Zeitpunkt Post 2 von 132,53 (Min. 38, Max. 299, SD 80,08). Weder für den Vergleich der Mittelwerte ( $T=-1,30$ ,  $df=16$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die einzelnen Prä-Post-Vergleiche (Prä1- und Post1- Wert:  $T=-0,73$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die einzelnen Prä-Post-Vergleiche (Prä2- und Post2- Wert:  $T=-1,59$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ) ergaben sich signifikante Unterschiede.

Die Frauen hatten zum Zeitpunkt Post 2 mit im Mittel 102,33 (SD 51,25) niedrigere Werte als die Männer, die im Mittel eine Triglyceridkonzentration von 177,86 (SD 97,42) aufwiesen (vgl. Diagramm 5.4). Dieser Unterschied war signifikant ( $F=4,96$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ).

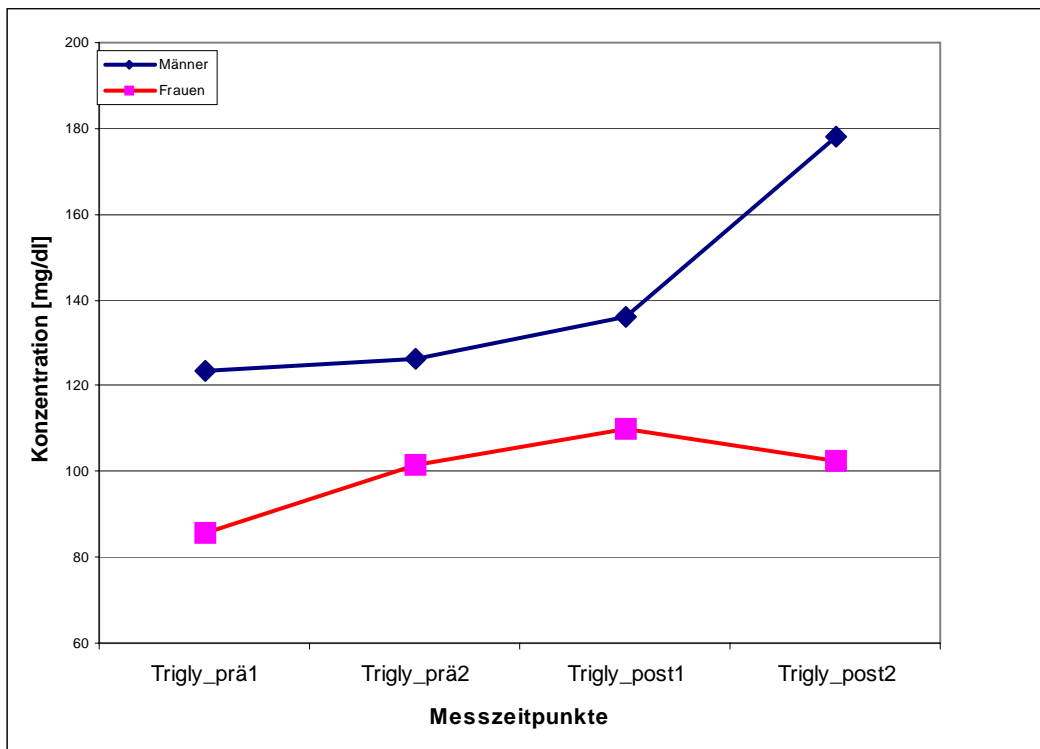


Diagramm 5.4 Entwicklung der Triglyceridkonzentration im Prä-Post-Vergleich

Ein korrelativer Zusammenhang zwischen der Entwicklung der HDL-Fraktion und der Triglyceride ließ sich in unserer Stichprobe nicht nachweisen. Weder für die Differenzen der ersten Messwerte (Post1-Prä1: N=18, Korr. nach Pearson  $-0,45$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die Differenzen der zweiten Messwerte (Post2 -Prä2: N=18, Korr. nach Pearson  $-0,36$ ,  $p=n.s.$ ) ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen HDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentration.

## 5.3 Nebenfragestellungen

### 5.3.1 Veränderung der Katecholaminkonzentrationen

Die im Urin tagsüber und in der Nacht gemessenen Parameter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zeigten im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Veränderungen (s. Tab. 5.3).

Die Adrenalinkonzentration gemessen in  $\mu\text{g}/12\text{ h}$  betrug vor Beginn der Behandlung mit Paroxetin tagsüber im Mittel 5,78 (SD 3,18) und nach zehn Wochen unverändert 5,78 (SD 6,48). Nachts wurden vor Beginn der medikamentösen Behandlung mittlere Konzentrationen von 2,34 (SD 1,07) und nach zehn Wochen von 2,56 (SD 1,44) gemessen. Für die Noradrenalinkonzentration [ $\mu\text{g}/12\text{ h}$ ] am Tag ergab sich vor Behandlungsbeginn ein Wert von 34,04 (SD 24,98) und zum Post-Zeitpunkt eine Konzentration von 39,14 (SD 29,65). Nachts wurden Prä - Werte von 19,74 (SD 7,83) und Post – Werte von 22,78 (SD 9,70) gemessen. Die tagsüber gemessene Dopaminausscheidung [ $\mu\text{g}/12\text{ h}$ ] betrug vor Beginn der Behandlung 180,72 (SD 99,43) und nach zehn Wochen 182,6 (SD 107,16). Nachts betrug sie sich zunächst auf 174,22 (SD 92,16) und fiel dann auf 146,57 (SD 84,18) ab.

Tab. 5.3 Ergebnisse des Prä-Post-Vergleichs der im Urin gemessenen Katecholaminkonzentrationen

| N = 18     | MW der Differenz | SD     | T     | df | Sig. (2-seitig) |
|------------|------------------|--------|-------|----|-----------------|
| Adr Tag    | 0,00             | 5,17   | 0,00  | 17 | 1,00            |
| Adr Nacht  | -0,22            | 1,27   | -0,74 | 17 | 0,469           |
| Noad Tag   | -5,11            | 25,69  | -0,84 | 17 | 0,411           |
| Noad Nacht | -3,04            | 11,97  | -1,08 | 17 | 0,296           |
| Dop Tag    | -1,88            | 100,31 | -0,80 | 17 | 0,937           |
| Dop Nacht  | 27,66            | 79,69  | 1,47  | 17 | 0,159           |

Adr = Adrenalin, Noad = Noradrenalin, Dop = Dopamin

### 5.3.2 Zusammenhänge zwischen der Entwicklung der Lipidfraktionen und der Katecholaminkonzentrationen

Die Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen den Differenzwerten (Post2-Prä2) der Lipide und den Differenzen der im Urin gemessenen Parameter ergab für Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie für die Triglyceride keine signifikanten Zusammenhänge. Weder für

Gesamtcholesterin (Korr. mit den Tageswerten von: Adrenalin  $-0,08$ ,  $p=n.s.$ ; Noradrenalin  $0,42$ ,  $p=n.s.$ ; Dopamin  $0,25$ ,  $p=n.s.$ ; Korr. mit den Nachtwerten von: Adrenalin  $0,14$ ,  $p=n.s.$ ; Noradrenalin  $0,19$ ,  $p=n.s.$ ; Dopamin  $0,19$ ,  $p=n.s.$ ), noch für LDL-Cholesterin (Korr. mit den Tageswerten von: Adrenalin  $-0,01$ ,  $p=n.s.$ ; Noradrenalin  $0,43$ ,  $p=n.s.$ ; Dopamin  $0,28$ ,  $p=n.s.$ ; Korr. mit den Nachtwerten von: Adrenalin  $0,18$ ,  $p=n.s.$ ; Noradrenalin  $0,35$ ,  $p=n.s.$ ; Dopamin  $0,37$ ,  $p=n.s.$ ) oder Triglyceride (Korr. mit den Tageswerten von: Adrenalin  $-0,18$ ,  $p=n.s.$ ; Noradrenalin  $0,26$ ,  $p=n.s.$ ; Dopamin  $0,03$ ,  $p=n.s.$ ; Korr. mit den Nachtwerten von: Adrenalin  $0,42$ ,  $p=n.s.$ ; Noradrenalin  $0,42$ ,  $p=n.s.$ ; Dopamin  $0,45$ ,  $p=n.s.$ ) waren signifikante Korrelationen nachzuweisen. Die HDL-Differenz von im Mittel  $0,67$  (SD  $7,67$ ) korreliert allerdings signifikant mit der Differenz von  $3,04$  (SD  $11,97$ ) der während der Nacht gemessenen Konzentrationen von Noradrenalin ( $n=17$ , Korrelation nach Pearson  $-0,61$ ,  $p\leq 0,01$ ) bzw. der nächtlichen Dopamindifferenz von  $-27,66$  (SD  $79,69$ ) ( $n=17$ , Korrelation  $-0,68$ ,  $p\leq 0,01$ ).

D.h. bei einer Zunahme von HDL von Messzeitpunkt Prä2 zu Messzeitpunkt Post2 findet sich gleichzeitig eine Abnahme der Noradrenalin- oder Dopaminausscheidung während der Nacht. Umgekehrt geht eine HDL-Abnahme von Messzeitpunkt Prä2 zu Messzeitpunkt Post2 mit einer Zunahme der nächtlichen Noradrenalin- oder Dopaminausscheidung einher.

### 5.3.3 Zusammenhänge zwischen traits und state-anxiety (interindividuell)

Die Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen BAI, FSS, Panikskala Selbst- und Fremdrating **vor Beginn** der Behandlung und den Unterskalen des FPI zeigt signifikante Zusammenhänge zwischen BAI und einigen in der folgenden Tabelle dargestellten FPI-Subskalen (siehe Tab. 5.4).

Tab. 5.4 Ergebnisse der Analyse von Zusammenhängen zwischen dem BAI und FPI-Subskalen

| <b>BAI</b> und Subskala: | Korrelation | Signifikanz | Signifikanzniveau |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Körperliche Beschwerden  | 0,546       | 0,004       | <b>0,01</b>       |
| Erregbarkeit             | 0,441       | 0,024       | 0,05              |
| Aggressivität            | 0,428       | 0,029       | 0,05              |
| Gesundheitssorgen        | 0,478       | 0,014       | 0,05              |
| Offenheit                | 0,474       | 0,014       | 0,05              |
| Emotionalität            | 0,394       | 0,047       | 0,05              |

Außerdem ergeben sich signifikante Korrelationen zwischen FSS und den in Tab. 5.5 dargestellten Subskalen des FPI (s. Tab. 5.5):

Tab. 5.5 Ergebnisse der Analyse von Zusammenhängen zwischen der FSS und FPI-Subskalen

| FSS und Subskala:       | Korrelation | Signifikanz | Signifikanzniveau |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Körperliche Beschwerden | 0,451       | 0,018       | 0,05              |
| Erregbarkeit            | 0,388       | 0,045       | 0,05              |
| Emotionalität           | 0,387       | 0,046       | 0,05              |

Signifikante Ergebnisse fanden sich auch für die Korrelationen zwischen Panikskala Selbstrating und den in Tab. 5.6 dargestellten FPI-Subskalen (s. Tab. 5.6):

Tab. 5.6 Ergebnisse der Analyse von Zusammenhängen zwischen der PSs und FPI-Subskalen

| PSs und Subskala:       | Korrelation | Signifikanz | Signifikanzniveau |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Körperliche Beschwerden | 0,393       | 0,047       | 0,05              |
| Erregbarkeit            | 0,415       | 0,035       | 0,05              |
| Aggressivität           | 0,389       | 0,049       | 0,05              |

Für die Panikskala im Fremdrating ergaben sich signifikante Korrelationen für die in Tab. 5.7 aufgeführten Subskalen des FPI (s. Tab. 5.7):

Tab. 5.7 Ergebnisse der Analyse von Zusammenhängen zwischen der PSf und FPI-Subskalen

| PSf und Subskala:       | Korrelation | Signifikanz | Signifikanzniveau |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Offenheit               | 0,535       | 0,005       | <b>0,01</b>       |
| Körperliche Beschwerden | 0,399       | 0,043       | 0,05              |
| Beanspruchung           | 0,392       | 0,048       | 0,05              |

### 5.3.4 Veränderungen des Body-Mass-Index', von Blutdruck und Herzfrequenz sowie von intervenierenden Variablen

Der Body-Mass-Index (BMI), berechnet aus Körpergewicht/Körpergröße<sup>2</sup> [kg/m<sup>2</sup>] betrug vor Beginn der medikamentösen Behandlung bei einem durchschnittlichen Gewicht von 72,04 kg im Mittel 24,87 (SD 4,43). Nach zehnwöchiger Behandlung mit Paroxetin bei einem mittleren Gewicht von 72,93 kg lag der durchschnittliche BMI bei 25,19 (SD 4,38) und unterschied sich somit bei einer mittleren Differenz von 0,32 (SD 0,90) nicht signifikant von den Ausgangswerten ( $T=-1,56$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$ ). Die Veränderung im BMI, gemessen als Differenz zwischen Post- und Prä-Messwert korrelierte nicht signifikant mit der Entwicklung der Lipidfraktionen über die Zeit (Vgl. Tab. 5.8).

Tab. 5.8 Ergebnisse der Analyse von Zusammenhängen zwischen der Entwicklung des BMI und der Lipidfraktionen im Prä-Post-Vergleich

| <b>BMI-Differenz und:</b>     | <b>N</b> | <b>Korr. nach Pearson</b> | <b>Signifikanz</b> |
|-------------------------------|----------|---------------------------|--------------------|
| <b>Differenz</b>              |          |                           |                    |
| <b>Gesamtcholesterin</b>      |          |                           |                    |
| Post1-Prä1                    | 19       | 0,44                      | 0,06               |
| Post2-Prä2                    | 18       | 0,03                      | 0,90               |
| <b>Differenz LDL</b>          |          |                           |                    |
| Post1-Prä1                    | 18       | 0,42                      | 0,09               |
| Post2-Prä2                    | 17       | -0,13                     | 0,63               |
| <b>Differenz HDL</b>          |          |                           |                    |
| Post1-Prä1                    | 18       | 0,09                      | 0,73               |
| Post2-Prä2                    | 18       | -0,01                     | 0,98               |
| <b>Differenz Triglyceride</b> |          |                           |                    |
| Post1-Prä1                    | 18       | 0,43                      | 0,08               |
| Post2-Prä2                    | 18       | 0,14                      | 0,58               |

Die Probanden zeigten vor Behandlungsbeginn einen mittleren systolischen Blutdruckwert von 124,21 mmHg (SD 13,36) und wiesen nach zehn Wochen einen mittleren Wert von 122,11 mmHg auf (SD 12,40). Diastolisch entwickelten sich die Werte von 81,05 mmHg (SD 9,22) auf 81,32 mmHg (SD 11,41). Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug vor Behandlungsbeginn 74,95 Schläge/min (SD 9,22) und nach Untersuchungsende 77,05 Schläge/min (SD 13,52). Weder die systolischen ( $T=0,88$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$ ) noch die diastolischen ( $T=-0,19$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$ ) Blutdruckwerte noch die Herzfrequenz ( $T=-0,83$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$ ) veränderten sich während des Untersuchungszeitraumes signifikant. Gleiches galt auch für die im Blut gemessenen Parameter Hämatokrit ( $F=0,24$ ,  $df=2$ ,  $p=n.s.$ ), TSH ( $T=-1,18$ ,  $df=15$ ,  $p=n.s.$ ) und  $\gamma$ -GT ( $T=-0,50$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$ ).

### 5.3.5 Abhängigkeit der Ergebnisse vom Therapieerfolg – Gruppenvergleich Therapie-Responder vs. Non-Responder

Wir unterteilten die endgültige Stichprobe nach der Symptomreduktion mittels Mediansplit in eine Gruppe von Therapierespondern und eine Gruppe von Nonrespondern. Die mittlere Abnahme der BAI-Scores betrug 18,21 Punkte. Der Median lag bei einer Abnahme um 21 Punkte. Als Responder definierten wir diejenigen Probanden mit einer Abnahme  $> 21$  Punkte im BAI, als Non-Responder diejenigen mit einer Abnahme  $\leq 21$  Punkte. Daraus ergaben sich für den Gruppenvergleich neun Responder und zehn Non-Responder. Diese Verteilung ließ sich bei Mediansplit im Wesentlichen auch für die anderen Angstratinginstrumente finden (Panikskala



fremd: 9 Responder, 9 Non-Responder; Panikskala selbst: 7 Responder, 12 Non-Responder; Fear survey schedule: 9 Responder, 10 Non-Responder).

Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich des Alters bei Aufnahme ( $T=0,97$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ) und der Anzahl der Nebendiagnosen ( $T=-0,32$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ) nicht voneinander. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch in der Geschlechterverteilung ( $F=8,92$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ). Unter den zehn Non-Respondern waren neun Frauen und ein Mann, während die Respondergruppe sich aus sechs Männern und drei Frauen zusammensetzte.

#### *Die Veränderung des Lipidprofils im Gruppenvergleich*

Die Entwicklung des Lipidprofils über den Zeitraum der Untersuchung hinweg betreffend unterschieden sich die beiden Gruppen in der Differenz der Gesamtcholesterinkonzentration zum jeweils ersten Messzeitpunkt (d. h. Differenz der Gesamtcholesterinkonzentration Post1 – Prä1) signifikant ( $F=7,79$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ). Für die Gruppe der Therapieresponder zeigte sich eine Zunahme der Cholesterinkonzentration um 11,33 mg/dl (SD 23,21) von im Mittel 194,89 mg/dl (SD 21,85) auf 206,22 mg/dl (SD 30,94), während sich bei der Gruppe der Nonresponder eine Abnahme der Gesamtcholesterinkonzentration um 18,60 mg/dl (SD 23,47) von 235,20 mg/dl (SD 38,01) auf 216,60 mg/dl (SD 21,93) nachweisen ließ.

Die Entwicklung der übrigen Lipidfraktionen war zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden (vgl. Tab. 5.9).

Tab. 5.9 Ergebnisse des Gruppenvergleichs zwischen Therapierespondern und Nonrespondern in Bezug auf die Veränderung der Lipidfraktionen

| Differenz                | Gruppe | N  | MW     | SD    | F    | df | Signifikanz  |
|--------------------------|--------|----|--------|-------|------|----|--------------|
| <b>Gesamtcholesterin</b> |        |    |        |       |      |    |              |
| <b>Post1 – Prä1</b>      | NR     | 10 | -18,60 | 23,47 | 7,79 | 1  | <b>0,013</b> |
|                          | R      | 9  | 11,33  | 23,21 |      |    |              |
| Post2 – Prä2             | NR     | 9  | -6,11  | 19,08 | 3,21 | 1  | 0,092        |
|                          | R      | 9  | 10,89  | 21,11 |      |    |              |
| <b>Triglyceride</b>      |        |    |        |       |      |    |              |
| Post1 – Prä1             | NR     | 9  | -0,78  | 68,71 | 0,60 | 1  | 0,451        |
|                          | R      | 9  | 21,11  | 49,95 |      |    |              |
| Post2 – Prä2             | NR     | 9  | -2,22  | 26,59 | 3,61 | 1  | 0,076        |
|                          | R      | 9  | 41,44  | 63,66 |      |    |              |
| <b>LDL</b>               |        |    |        |       |      |    |              |
| Post1-Prä1               | NR     | 9  | -14,33 | 17,69 | 4,27 | 1  | 0,055        |
|                          | R      | 9  | 5,44   | 22,61 |      |    |              |
| Post2 – Prä2             | NR     | 8  | -6,13  | 18,76 | 1,68 | 1  | 0,215        |
|                          | R      | 9  | 4,11   | 13,71 |      |    |              |
| <b>HDL</b>               |        |    |        |       |      |    |              |
| Post1-Prä1               | NR     | 9  | -2,22  | 8,93  | 1,15 | 1  | 0,300        |
|                          | R      | 9  | 2,0    | 7,76  |      |    |              |

|              |    |   |       |      |      |   |       |
|--------------|----|---|-------|------|------|---|-------|
| Post2 – Prä2 | NR | 9 | 2,67  | 5,41 | 1,24 | 1 | 0,282 |
|              | R  | 9 | -1,33 | 9,31 |      |   |       |

NR = Non-Responder, R = Responder

Im Mittelwertsvergleich vor Beginn der medikamentösen Behandlung unterscheiden sich Therapieresponder und Nonresponder in den aus den Prä1 und Prä2 erhobenen Werten ermittelten Mittelwerten für Gesamtcholesterin ( $T=2,84$ ,  $df=15,11$ ,  $p\leq 0,05$ ) und HDL-Cholesterin ( $T=2,32$ ,  $df=13,18$ ,  $p\leq 0,05$ ) signifikant. Für LDL-Cholesterin ( $T=1,22$ ,  $df=12,78$ ,  $p=n. s.$ ) und Triglyceride ( $T=0,82$ ,  $df=13,99$ ,  $p=n.s.$ ) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Nach zehn-wöchiger Behandlung unterscheiden sich die aus den Post1- und Post2-Werten ermittelten Mittelwerte für Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyceride nicht signifikant für die beiden Gruppen (vgl. Tab. 5.10).

Tab. 5.10 Ergebnisse des Gruppenvergleichs zwischen Therapierespondern und Nonrespondern in Bezug auf die aus den Einzelmessungen gebildeten Mittelwerte

|                          | Gruppe | N  | MW     | SD    | T     | df    | Signifikanz  |
|--------------------------|--------|----|--------|-------|-------|-------|--------------|
| <b>Gesamtcholesterin</b> |        |    |        |       |       |       |              |
| <b>Prä</b>               | NR     | 10 | 230,40 | 34,99 | 2,84  | 15,11 | <b>0,012</b> |
|                          | R      | 9  | 193,06 | 21,43 |       |       |              |
| Post                     | NR     | 9  | 218,56 | 21,38 | 1,12  | 13,94 | 0,282        |
|                          | R      | 9  | 204,17 | 32,05 |       |       |              |
| <b>LDL</b>               |        |    |        |       |       |       |              |
| Prä                      | NR     | 9  | 133,33 | 32,01 | 1,22  | 12,78 | 0,243        |
|                          | R      | 9  | 118,28 | 18,42 |       |       |              |
| Post                     | NR     | 8  | 124,00 | 17,11 | 0,09  | 13,96 | 0,930        |
|                          | R      | 9  | 123,06 | 25,83 |       |       |              |
| <b>HDL</b>               |        |    |        |       |       |       |              |
| <b>Prä</b>               | NR     | 10 | 72,70  | 22,40 | 2,32  | 13,18 | <b>0,037</b> |
|                          | R      | 9  | 54,28  | 10,68 |       |       |              |
| Post                     | NR     | 8  | 68,44  | 19,94 | 1,63  | 12,43 | 0,127        |
|                          | R      | 9  | 54,61  | 14,06 |       |       |              |
| <b>Triglyceride</b>      |        |    |        |       |       |       |              |
| Prä                      | NR     | 10 | 118,10 | 55,68 | 0,82  | 13,99 | 0,426        |
|                          | R      | 9  | 101,56 | 29,60 |       |       |              |
| Post                     | NR     | 8  | 117,56 | 51,76 | -0,53 | 15    | 0,606        |
|                          | R      | 9  | 132,83 | 65,69 |       |       |              |

NR = Non-Responder, R = Responder

In den Einzelmessungen unterscheiden sich die beiden nach Therapieerfolg gebildeten Gruppen in den Gesamtcholesterinkonzentrationen vor Beginn der medikamentösen Behandlung signifikant (Prä1:  $F=7,78$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ; Prä2:  $F=6,90$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ). Die Responder hatten im

Mittel niedrigere Werte. Sie wiesen zum Zeitpunkt Prä1 eine mittlere Cholesterinkonzentration von 194,89 mg/dl (SD 21,85) auf, wohingegen sich für die Nonresponder ein Wert von 235,20 mg/dl (SD 38,01) errechnete. Zum Zeitpunkt Prä2 lag die Cholesterinkonzentration für die Responder bei 191,22 mg/dl (SD 23,15), für die Nonresponder bei 225,60 mg/dl (SD 32,51). Auch besteht ein signifikanter Unterschied in der zum Zeitpunkt Prä2 erhobenen HDL-Cholesterinkonzentration ( $F=5,52$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ). Die Responder weisen mit 53,44 mg/dl (SD 10,92) auch hier niedrigere Werte auf als die Nonresponder mit 71,60 mg/dl (SD 20,71). Ein Einfluss der Geschlechterverteilung auf den gefundenen Unterschied ergab sich in der Kovarianzanalyse nicht (Cholesterin Prä1:  $F=0,71$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ , Cholesterin Prä2:  $F=5,87$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ , HDL Prä2:  $F=0,35$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ).

Nach zehn Wochen unterscheiden sich Therapieresponder und Nonresponder in der zum Zeitpunkt Post2 gemessenen HDL-Cholesterinkonzentration ( $F=5,05$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ). Responder lagen mit 52,11 mg/dl (SD 14,92) weiterhin niedriger als Nonresponder mit 70,11 (SD 18,83). Wiederum ergab die Kovarianzanalyse keinen Hinweis auf einen Einfluss der Geschlechterverteilung ( $F=1,80$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ). Die übrigen erhobenen Lipidwerte unterscheiden sich nicht signifikant (vgl. Tab. 5.11).

Tab. 5.11 Ergebnisse des Gruppenvergleichs zwischen Therapierespondern und Nonrespondern in den Einzelmessungen der Lipide

|                          | F     | df | Signifikanz  |
|--------------------------|-------|----|--------------|
| <b>Gesamtcholesterin</b> |       |    |              |
| <b>Prä1</b>              | 7,78  | 1  | <b>0,013</b> |
| <b>Prä2</b>              | 6,90  | 1  | <b>0,018</b> |
| Post1                    | 0,72  | 1  | 0,407        |
| Post2                    | 1,47  | 1  | 0,244        |
| <b>LDL</b>               |       |    |              |
| Prä1                     | 2,07  | 1  | 0,168        |
| Prä2                     | 1,11  | 1  | 0,308        |
| Post1                    | 0,27  | 1  | 0,610        |
| Post2                    | 0,16  | 1  | 0,693        |
| <b>HDL</b>               |       |    |              |
| Prä1                     | 4,47  | 1  | 0,050        |
| <b>Prä2</b>              | 5,52  | 1  | <b>0,031</b> |
| Post1                    | 2,76  | 1  | 0,116        |
| <b>Post2</b>             | 1,63  | 1  | <b>0,039</b> |
| <b>Triglyceride</b>      |       |    |              |
| Prä1                     | 0,77  | 1  | 0,391        |
| Prä2                     | 0,31  | 1  | 0,584        |
| Post1                    | 0,002 | 1  | 0,968        |
| Post2                    | 0,45  | 1  | 0,511        |

Bezüglich des für das atherogenen Risiko entscheidenden Risikoquotienten (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin) unterschieden sich die Gruppen zu keinem Zeitpunkt (Prä1:  $F=0,16$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ , Prä2:  $F=0,62$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ , Post1:  $F=1,21$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ , Post2:  $F=2,67$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ). Die Non-Responder wiesen zum Zeitpunkt Prä1 im Mittel einen Quotienten von 3,46 (SD 1,15) auf, die Responder hatten einen Wert von 3,64 (SD 0,71). Bei der Prä2-Messung lag der Quotient für die Non-Responder bei 3,37 (SD 1,03) und für die Responder bei 3,70 (SD 0,77). Nach zehn Wochen wiesen die Non-Responder zum Zeitpunkt Post1 Mittelwerte von 3,26 (SD 1,03) auf, die Responder Werte von im Mittel 3,79 (SD 1,02). Zum Messzeitpunkt Post2 hatten die Non-Responder einen Risikoquotienten von 3,31 (SD 0,89), während die Responder Werte von 4,11 (SD 1,14) aufwiesen.

#### *Entwicklung der Katecholaminausscheidung im Gruppenvergleich*

Da sich die Gruppe der Therapieresponder in den im Urin gemessenen Parametern, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, weder in der Nacht noch am Tag von den Nonrespondern unterscheidet, werden die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs hier nicht extra aufgeführt.

#### *Die psychometrisch erhobenen Daten im Gruppenvergleich*

Die Veränderung der Fragebogenscores über die Zeit war für die beiden Gruppen in Bezug auf die Panikskala im Fremd- ( $F=8,73$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,05$ ) und Selbstrating ( $F=25,23$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,001$ ) sowie das Beck Angstinventar ( $F=31,16$ ,  $df=1$ ,  $p\leq 0,001$ ) (hoch-)signifikant verschieden. Für die Fear Survey Schedule ( $F=0,74$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ) und das Beck Depressionsinventar ( $F=4,24$ ,  $df=1$ ,  $p=0,55$ ) hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Prä-Post-Entwicklung.

Im Gruppenvergleich vor Beginn der Behandlung zeigte sich, dass sich die Responder in einigen psychometrisch erhobenen Daten von den Nonrespondern unterscheiden. In der FPI- Subskala Gehemmtheit wiesen die Nonresponder mit einem mittleren Score von 8,2 (SD 0,92) signifikant höhere Werte auf als die Responder mit einem mittleren Score von 6,11 (SD 1,45). Dieser Unterschied war bei einer mittleren Differenz von 2,09 und gleichen Varianzen signifikant ( $T=3,788$ ,  $df=17$ ,  $p\leq 0,001$ ). In den übrigen vor Beginn der Untersuchung erhobenen psychometrisch erhobenen Daten (BAI, FSS, Panikskala Selbst- und Fremdrating, BDI, Ernährungs- und Bewegungsfragebogen, FPI-Subskalen außer Gehemmtheit, Maastricht Fragebogen und Toronto Alexithymie Skala) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

Nach zehn Wochen medikamentöser Behandlung ergaben sich - wie teilweise erwartet - signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im BAI, in der Panikskala im Selbst- sowie Fremdrating und im BDI (vgl. Tab. 5.12). Die Unterschiede in FSS, Ernährungs- und

Bewegungsfragebogen und Maastrich Fragebogen waren nicht signifikant und werden hier nicht aufgeführt.

Tab. 5.12 Ergebnisse des Gruppenvergleichs zwischen Therapierespondern und Nonrespondern in Bezug auf die zum Post-Zeitpunkt erhobenen psychometrischen Daten

|     | Gruppe | N  | MW    | SD     | T     | df | Sig. 2-seitig | Mittlere Differenz |
|-----|--------|----|-------|--------|-------|----|---------------|--------------------|
| BAI | NR     | 10 | 21,7  | 8,920  | 2,696 | 17 | <b>0,015</b>  | 11,811             |
|     | R      | 9  | 9,89  | 10,179 |       |    |               |                    |
| BDI | NR     | 10 | 13,1  | 8,359  | 2,386 | 17 | <b>0,029</b>  | 7,656              |
|     | R      | 9  | 5,44  | 5,003  |       |    |               |                    |
| PSs | NR     | 10 | 19,9  | 7,795  | 5,098 | 17 | <b>0,000</b>  | 15,233             |
|     | R      | 9  | 4,67  | 4,637  |       |    |               |                    |
| PSf | NR     | 9  | 16,44 | 11,436 | 2,833 | 16 | <b>0,012</b>  | 12,111             |
|     | R      | 9  | 4,33  | 5,809  |       |    |               |                    |

NR = Non-Responder, R = Responder

*Veränderungen des Body-Mass-Index', von Blutdruck und Herzfrequenz sowie von intervenierenden Variablen im Gruppenvergleich*

Die Nonresponder unterschieden sich weder vor Beginn der Behandlung noch am Ende des Untersuchungszeitraumes in ihrem Body-mass-index signifikant von der Gruppe der Therapieresponder (Prä:  $T=-0,99$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ; Post:  $T=-1,18$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ).

Auch bezüglich des Blutdrucks ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Prä: Systolisch  $T=-0,75$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ; Diastolisch  $T=0,23$ ,  $df=13,44$ ,  $p=n.s.$ ; Post: Systolisch  $T=-0,40$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ; Diastolisch  $T=0,49$ ,  $df=10,54$ ,  $p=n.s.$ ).

Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen in der vor Beginn der Behandlung erhobenen Herzfrequenz. Die Nonresponder wiesen mit 80 Schlägen/min (SD 7,54) im mittel höhere Werte auf als die Responder mit 69,33 Schlägen/min (SD 7,75). Der Unterschied wurde bei einer mittleren Differenz von 10,67 statistisch signifikant ( $T=3,04$ ,  $df=17$ ,  $p\leq 0,05$ ). Zum Post-Messzeitpunkt hingegen wiesen die beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Herzfrequenz auf ( $T=1,61$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ).

Der Hämatokrit war zum Erhebungszeitpunkt Prä 1 mit 40,59% (SD 3,18) für die Nonresponder und 44,24% für die Responder bei einer mittleren Differenz von - 3,65 signifikant verschieden ( $T=-2,179$ ,  $df=17$ ,  $p\leq 0,05$ ). Zu den übrigen Erhebungszeitpunkten ergab sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (Prä2:  $T=-1,02$ ,  $df=9$ ,  $p=n.s.$ ; Post1:  $T=-0,32$ ,  $df=9,79$ ,  $p=n.s.$ ; Post2:  $T=-0,96$ ,  $df=8$ ,  $p=n.s.$ ).

## 6 Zusammenfassung, Diskussion und Schlussfolgerungen

In diesem abschließenden Kapitel wird zunächst die Zielsetzung und die Konzeption der Studie dargestellt. Die Ergebnisse sollen dann unter Berücksichtigung methodischer Aspekte zusammengefasst, interpretiert und vor dem Hintergrund des bisherigen Forschungsstandes diskutiert werden. In einem letzten Abschnitt sollen Implikationen für Forschung und Therapie formuliert werden.

Die Entwicklung der Serumlipidfraktionen von Patienten mit Panikstörungen unter medikamentöser Behandlung mit Paroxetin ist bisher nicht systematisch untersucht worden (vgl. Kap. 2.5.1). Dies ist vor dem Hintergrund einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Panikpatienten, die eventuell im Zusammenhang mit erhöhten Serumlipidkonzentrationen unter fortgesetztem Stress und damit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil steht, als Forschungslücke zu betrachten (vgl. Kap. 2). Die Untersuchung der Serumlipide von Patienten mit Panikstörungen unter Behandlung mit Paroxetin in einer Pilotstudie soll deswegen Anstöße zu weiteren Studien auf diesem Gebiet geben.

Zielsetzung der vorliegenden Studie ist die Beschreibung der Veränderungen der Serumlipidkonzentrationen in einer kleinen Stichprobe von 19 Patienten mit Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie, die über zehn Wochen mit Paroxetin behandelt wurden. Dabei findet die Entwicklung der Angstsymptomatik als Erfolgskriterium Berücksichtigung. Darüber hinaus leistet die Studie mit Analysen von interindividuellen Unterschieden einen Beitrag zur Charakterisierung von Untergruppen von Patienten, die nicht von einer medikamentösen Behandlung mit Paroxetin profitieren, was möglicherweise auf eine gewichtige physiologische oder psychologische Disposition zu Angsterkrankungen respektive Stressanfälligkeit zurückgeführt werden kann.

Die empirische Untersuchung der vorliegenden Arbeit ist als Prä-Post-Vergleichsstudie mit quantitativen Instrumenten durchgeführt worden. Es wird bei der Studie davon ausgegangen, dass der Vergleich von im Blut erhobenen Parametern und psychometrischen Daten, die vor Behandlung und nach 10-wöchiger Behandlungsdauer erhoben wurden, die Beobachtung von intraindividuellen Veränderungen dieser Parameter unter medikamentöser Behandlung erlauben. Allerdings sind mangels Kontrollgruppe nur stichprobenimmanente Aussagen möglich, die sich auf die Veränderung durch die Intervention beziehen. Bei der Stichprobe handelt es sich um ambulante Patienten der verhaltenstherapeutischen Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg. Es wurden in die endgültige Stichprobe 19 Patienten, zwölf Frauen und sieben Männer, im Alter zwischen 19 und 54 Jahren aufgenommen. Die Stichprobe repräsentiert typische Patienten mit Panikstörungen und entspricht bzgl. Geschlechts- und Altersverteilung

den bekannten Daten über Panikstörungen (vgl. Kap. 6.1). Möglicherweise ist aufgrund des Erhebungsweges über eine Universitätsambulanz von Selektionseffekten (eventuell schwerer kranke Patienten) auszugehen.

Erhoben wurden Laborwerte aus der quantitativen Analyse von Blut- und Urinproben sowie psychometrische Daten. Die Erhebung der psychometrischen Daten diente der Überprüfung der Effektivität der Behandlung, der Einschätzung von Komorbiditäten, sowie der Analyse von Persönlichkeitsmerkmalen. Es wurden quantitative Datenanalysen durchgeführt.

Die Zusammenfassung erfolgt als Darstellung der beobachteten Veränderungen im Verlauf der Untersuchung in Bezug auf die Angstsymptomatik sowie andere psychometrisch erhobene Daten als auch auf die im Blut und Urin erhobenen Parameter. Sie zeigt im Gruppenvergleich Unterschiede zwischen Therapierespondern und Non-Respondern auf.

## 6.1 Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung methodischer Aspekte

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Studie mit einer kleinen Patientenzahl von 29 eingeschlossenen Patienten und einer hohen drop-out-Quote von zehn (34,5%) Patienten, was die Aussagekraft erheblich einschränkt. Die geringe Fallzahl ist mit auf die strengen Auswahlkriterien (vgl. Kap. 4.1) zurückzuführen. Die hohe drop-out-Rate erklärt sich zumindest teilweise durch das aufwendige Untersuchungsdesign, das insgesamt fünf Besuche in der verhaltenstherapeutischen Ambulanz, verbunden mit vier Blutentnahmen und zweimaliger 24-Stunden-Urinsammlung, sowie das mehrmalige Bearbeiten eines umfangreichen Fragebogenpaketes vorsah.

### *Repräsentativität*

Das endgültig Untersuchungskollektiv von 19 Patienten weist mit zwölf weiblichen (63,16 %) und sieben männlichen (36,84 %) Patienten eine Geschlechterverteilung auf, die im wesentlichen den wissenschaftlichen Daten über die Geschlechterverteilung bei Angsterkrankungen entspricht (Weissman et al 1997). Das Durchschnittsalter betrug 37,74 Jahre, der jüngste Patient war neunzehn Jahre alt, der älteste 54. Die Frauen waren im Durchschnitt 38,42 Jahre alt, die Männer erreichten ein Durchschnittsalter von 33,86 Jahren. Auch dies stimmt bei einem durchschnittlichen Beginn der Panikerkrankung in Deutschland mit 35,5 Jahren mit den epidemiologischen Daten überein (Weissman et al 1997). Insofern ist die Stichprobe in Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung repräsentativ für Patienten mit Angsterkrankungen.

Es besteht nach den vorliegenden wissenschaftlichen Ergebnissen eine hohe Komorbidität innerhalb der Angsterkrankungen, zu denen die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie, die einfache und soziale Phobie, sowie die generalisierte Angststörung zählen. Aber auch die Zwangsstörung wird mit eingeschlossen, da sie nach DSM-Kriterien zu den Angsterkrankungen zählt. Außerdem ist bekannt, dass fast jeder zweite Patient mit einer Angststörung wenigstens einmal im Leben eine weitere psychische Störung aufwies. Am häufigsten ist das gemeinsame Auftreten von Angsterkrankungen und affektiven Störungen. So berichten in klinischen Studien 24-88 % der Patienten mit Panikstörungen auch von einer Major Depression (Perkonig and Wittchen 1995). Auch diese Zusammenhänge bilden sich in unserer Stichprobe zum Teil ab. Denn zehn Patienten (ca. 50%) litten zusätzlich an einer Depression, sechs an einer Sozialen Phobie (ca. 32 %) und zwei (ca. 11 %) an einer Zwangsstörung.

#### *Unterschiede zwischen drop-outs und Studienbeendern*

Die Patienten, die die Studie aus unterschiedlichen Gründen abbrachen bzw. von der Teilnahme ausgeschlossen werden mussten, unterschieden sich in Bezug auf Alter und Anzahl der Nebendiagnosen nicht von den Studienbeendern. Die Geschlechterverteilung war verschieden, denn von den zehn Abbrechern waren 60 % Männer und 40% Frauen.

Die drop-outs unterschieden sich von den Studienbeendern jedoch vor allem in der Fremdeinschätzung der Paniksymptomatik. Sie wiesen in der Panikskala im Fremdrating von insgesamt zu erreichenden 52 Punkten im Mittel 34 Punkte auf und damit höhere Scores als die Patienten, die die Studie beendeten. Diese erreichten im Mittel vor Beginn der Behandlung 28,37 Punkte in der Panikskala. Da die Angstsymptomatik zum überwiegenden Teil nur subjektiv empfunden wird, ist der Fremdbeurteiler auf die Angaben des Patienten angewiesen. Allerdings erlaubt die Fremdbeurteilung dem Untersucher, den Schweregrad der Angststörung eines Patienten mit dem anderer Patienten zu vergleichen. Eventuell weist der höhere Score der drop-outs auf eine Schweregradeinschätzung durch den Untersucher hin, die mit durch die bei den Abbrechern vorliegenden schwerwiegenden Komorbiditäten (Alkoholabhängigkeit, Alkoholabusus, Impulskontrollstörung bzw. Suizidalität in drei Fällen) beeinflusst war.

Was das Lipidprofil betrifft, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Studienabbrechern und –beendern nur zum Zeitpunkt Prä2. Die sechs gemessenen Abbrecher wiesen zum zweiten Erhebungszeitpunkt vor Beginn der medikamentösen Behandlung mittlere Gesamtcholesterinwerte von 171,17 mg/dl (SD 55,93) auf, während in der Gruppe der Beender mittlere Werte von 209,32 mg/dl (SD 32,83) gemessen wurden. Der Unterschied war bei einer mittleren Differenz von 38,15 mg/dl signifikant ( $T=-2,09$ ,  $df=23$ ,  $p<0,05$ ).



Nach dem National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP 2001) können die Serumcholesterinkonzentrationen bzgl. des Risikos für Folgeerkrankungen in drei Bereiche eingeteilt werden. Werte unter 200 mg/dl liegen im erstrebenswerten Bereich. Ab einem Serumcholesterinwert von **200 mg/dl** spricht man in Deutschland von einer Hypercholesterinämie (Renz-Polster and Braun 2001). Werte zwischen 200 und 239 mg/dl gelten als grenzwertig und Werte größer 240 mg/dl sind als eindeutiger Risikofaktor einzustufen. Bereits ab einem Serumcholesterin von 200 mg/dl steigt die Infarkt-morbidität linear an und ist bei 300 mg/dl vervierfacht (Renz-Polster and Braun 2001).

Die Studienabbrecher hatten also zum zweiten Messzeitpunkt vor Beginn der medikamentösen Behandlung mittlere Serumcholesterinwerte im erstrebenswerten Bereich, während die Patienten, die die Untersuchung beendeten, eine Hypercholesterinämie im grenzwertigen Bereich aufwiesen. Diese Befunde widersprechen unserer Hypothese von der Assoziation hoher Serumcholesterinwerte mit hohem Angstlevel. Allerdings lagen für den Zeitpunkt Prä2 nur Daten von sechs drop outs vor, was die Aussagekraft des Mittelwertvergleichs erheblich einschränkt.

### 6.1.1 Veränderungen der Symptomatik und der Laborwerte

Untersucht wurde die Entwicklung der Angstsymptomatik – unter Berücksichtigung der Zusammenhänge zwischen Trait-Variablen und state-anxiety -, der depressiven Symptomatik, des Konstruktes „vital exhaustion“, des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens sowie vor Beginn der Behandlung der Grad der Alexithymie. Dargestellt werden dann die Ergebnisse der Analyse der Entwicklung der Lipidfraktionen und der Katecholaminausscheidung sowie weiterer erhobener Variablen, die teilweise auch als intervenierende Variablen fungieren.

#### *Angstsymptomatik*

Die Untersuchungsteilnehmer wiesen vor Beginn der Behandlung einen mittleren Score im Beck Angstinventar von 34,32 (SD 10,97) Punkten auf. Dies entspricht einer klinisch relevanten Angsterkrankung (Score > 24 Punkte). Im Verlauf der medikamentösen Behandlung ging der BAI-Score hochsignifikant auf 16,11 (SD 11,07) Punkte zurück, was eine unauffällige oder allenfalls mäßige Ausprägung einer Angstsymptomatik widerspiegelt. Dieses Ergebnis bestätigt zusammen mit dem hochsignifikanten Rückgang der Scores von Fear-Survey-Schedule und Panikskala im Selbst- sowie Fremdrating unsere Haupthypothese vom Rückgang der messbaren Angstsymptomatik unter medikamentöser Behandlung mit Paroxetin. Gleichzeitig entspricht dies

dem Forschungsstand zur Reduktion von Paniksymptomen unter Behandlung mit Paroxetin (Bourin et al 2001).

In der FSS ging der gemessene Score von 46,21 (SD 21,72) Punkten vor Beginn der Behandlung auf einen Score von 32,42 (SD 18,57) zurück, so dass eine Reduktion um 29,8 % erreicht wurde. Im Selbstrating der Panikskala (PSs) betrug die Reduktion bei einem Mittelwert von 28,26 (SD 7,53) vor Beginn der Behandlung und einem Absinken auf 12,68 (Min. 0, Max. 31, SD 10,05) nach zehn Wochen etwa 55 %. Das Fremdrating der Panikskala (PSf) erbrachte eine ähnliche Entwicklung mit einem Mittelwert vor Behandlungsbeginn von 28,33 (SD 6,11) und einer Abnahme auf einen Mittelwert von 10,39 (SD 10,78) zum Post-Messzeitpunkt. Dies entspricht einer Reduktion um 63 %.

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass durch die Anwendung mehrerer Skalen zwar einerseits eine differenzierte Beurteilung der Effizienz einer Behandlung möglich wird, da verschiedene Aspekte, die die Lebensqualität eines Angstpatienten einschränken können, erfasst werden – schließlich kann ein Patient bei alleiniger Beurteilung der Panikattackenfrequenz als Effizienzkriterium als gesund eingestuft werden, weil er wegen seines ausgeprägten Vermeidungsverhaltens keine Panikattacken mehr hat. Andererseits entsteht das Problem der multiplen Testung, d. h. es steigt die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich nicht vorhandenen Therapieeffekt per Zufall „aufzudecken“. Insofern sollten verschiedene Aspekte einer Störung in Kombination erfasst werden, wie es in der Bandelowschen Skala geschieht, da hierbei das  $\alpha$ -Risiko nicht ansteigt.

#### *Trait-Variablen und state anxiety*

Zusammenhänge zwischen interindividuell verschiedener Ausprägung von bestimmten traits und dem aktuellen Angstniveau ergaben sich in der Korrelationsanalyse zwischen den Subskalen des Freiburger Persönlichkeitsinventars und den Angstratinginstrumenten BAI, FSS, PSs und PSf vor allem für die Persönlichkeitseigenschaft „Körperliche Beschwerden“, die mit den Ergebnissen aller Angstratinginstrumente teilweise hochsignifikant korrelierte. Das Merkmal „Erregbarkeit“ korrelierte signifikant mit BAI, FSS und PSs. „Offenheit“ korreliert hochsignifikant mit dem Fremdrating der Panikskala und signifikant mit dem BAI. „Aggressivität“ korreliert mit dem BAI und der PSs. „Emotionalität“ korreliert mit dem BAI und der FSS.

Es ist also davon auszugehen, dass für unser Untersuchungskollektiv vor allem die Persönlichkeitsmerkmale „Körperliche Beschwerden“ und „Erregbarkeit“ mit hoher state-anxiety assoziiert sind. Möglicherweise ist dies ein Hinweis auf einen dispositionalen Erklärungsansatz der Panikstörung, der von einer erhöhten Erregbarkeit und einer selektiven erhöhten Aufmerksamkeit für körperliche Veränderungen ausgeht (vgl. Kap. 2.5.2). Dem könnte eine

Assoziation mit physiologischen Merkmalen zugrunde liegen, die eine erhöhte Stressbereitschaft anzeigen (z.B. Herzfrequenz in Ruhe), was wir jedoch hier nicht näher untersucht haben.

#### *Psychometrische Messwerte*

Auch in den Messungen mit dem Beck Depressionsinventar spiegelt sich der medikamentöse Behandlungserfolg mit dem Antidepressivum Paroxetin wieder. Vor Beginn der medikamentösen Behandlung erreichten die Untersuchungsteilnehmer einen mittleren Score von 21,63 (SD 11,06). Ein Punktwert größer 18 gilt als klinisch relevant und bildet eine mäßige depressive Symptomatik ab. Nach zehnwöchiger Behandlungsdauer war ein hochsignifikantes ( $T=5,52$ ,  $df=18$ ,  $p\leq 0,001$ ) Absinken der BDI-Scores auf im Mittel 9,47 (SD 7,84) Punkte zu verzeichnen. Scores unter 11 Punkten können als unauffällig angesehen werden. D. h. sowohl die Angstsymptomatik als auch die depressive Symptomatik besserten sich erheblich im Verlauf der medikamentösen Behandlung mit Paroxetin. Da bei der Konstruktion des BAI Items ausgeschlossen wurden, die zu Überschneidung von Angst mit Depression führen können, kann von einer parallelen Verbesserung beider Symptomcluster ausgegangen werden.

Auch die Ergebnisse des Maastricht Fragebogens als Maß für „vital exhaustion“, ein Konstrukt das jedoch sicher einige Überschneidungen mit der Messung von Depressivität aufweist, deuten auf eine Verbesserung der affektiven Lage und eine Reduktion des Risikos für einen Myokardinfarkt unter medikamentöser Behandlung hin. Vor Beginn der Behandlung lag der Score bei 30,37 (SD 8,19) von 42 erreichbaren Punkten und sank nach zehn Wochen hochsignifikant ( $T=4,65$ ,  $df=18$ ,  $p\leq 0,001$ ) auf 18,26 (SD 11,26) Punkte ab. Dies entspricht einer Reduktion um 40 %.

Was die Ergebnisse der Toronto Alexithymie Skala betrifft, wiesen die Teilnehmer mit einem mittleren Score von 47,81 (SD 17,24) Werte unter 51 Punkten auf. Es bestand also in unserer Stichprobe kein Hinweis auf eine Alexithymie. Auf die Einschränkungen hinsichtlich der Verwertbarkeit wurde schon im Kap. 4.3.3 hingewiesen.

Da Ernährung und Bewegung als intervenierende Variablen Berücksichtigung finden müssen und in manchen Fällen - wie andere life-style-Komponenten wie z. B. Rauchen - auch durch die psychische Lage beeinflusst werden, wurden sie gesondert erfasst. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen dieser Parameter über den Untersuchungszeitraum. Eventuell war die Zeitspanne zu gering, um Änderungen zu registrieren.

### *Serumlipidkonzentrationen*

Wir nahmen hypothetisch an, dass sich die Serumlipidkonzentrationen vor und nach Behandlung unterscheiden und erwarteten, dass die Serumgesamtcholesterinkonzentration mit dem Zurückgehen der Angstsymptomatik – verstanden als Stressreduktion - abnimmt. Diese Hypothese ließ sich für unser Untersuchungskollektiv jedoch nicht bestätigen. Weder die aus den jeweils zwei Messzeitpunkten vor und nach Beginn der medikamentösen Behandlung gebildeten Mittelwerte ( $T=0,04$ ;  $df=17$ ;  $p=n.s.$ ) noch die jeweils zu sich entsprechenden Messzeitpunkten erhobenen Serumgesamtcholesterinwerte (Prä1- und Post1- Wert:  $T=0,70$ ,  $df=18$ ,  $p=n.s.$  bzw. Prä2- und Post2- Wert:  $T=-0,47$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ) unterschieden sich signifikant.

Möglicherweise war der von uns gewählte Untersuchungszeitraum zu kurz, um Auswirkungen auf den Lipidmetabolismus abschließend zu beurteilen, denn therapeutische life-style-Veränderungen wie sie für die Therapie der Lipidstoffwechselstörungen empfohlen werden, werden erst nach zwölf Wochen auf ihre Wirksamkeit hin geprüft (NCEP 2001).

Allerdings lagen die Serumcholesterinkonzentrationen in unserer Stichprobe zu allen Zeitpunkten über dem in Deutschland geltenden Grenzwert von 200 mg/dl (Renz-Polster and Braun 2001). Die Untersuchungsteilnehmer wiesen also zu allen Messzeitpunkten eine grenzwertige Hypercholesterinämie auf. Eventuell könnte dies ein erneuter Hinweis auf die angenommenen Erhöhung der Cholesterinkonzentrationen bei Angstpatienten sein, wie sie in der wissenschaftlichen Literatur postuliert wurde (vgl. Kap. 2.5.1). Eine eindeutige Aussage ist jedoch aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer gesunden Kontrollgruppe auf der Basis unserer Daten nicht möglich.

Für das Absinken der gemessenen Werte zum jeweils zweiten Messzeitpunkt gehen wir von einem Stressreduktionseffekt bei Gewöhnung aus. Wir nehmen an, dass bei der ersten Messung für den jeweiligen Probanden wegen der Neuheit der Situation ein höheres Stresslevel bestand, was möglicherweise zu einer Erhöhung der eigentlichen Werte führte. Möglicherweise kommen die jeweils zum zweiten Zeitpunkt erhobenen Werte den „wahren“ Werten näher.

Nach dem National Cholesterol Education Program Expert Panel ist die LDL-Fraktion das wichtigste therapeutische target bei der Arteriosklerosisrisikominimierung (NCEP 2002). Werte unter 100 mg/dl gelten als optimal, Werte zwischen 100 und 129 mg/dl als fast optimal, Werte zwischen 130 und 159 mg/dl als grenzwertig und Werte von 160 – 189 mg/dl als hoch und Werte über 190 als sehr hoch (NCEP 2001). In Deutschland spricht man bei Werten größer **150 mg/dl** von einer Fettstoffwechselstörung (Renz-Polster and Braun 2001). Ein erhöhtes LDL-

Cholesterin geht dabei mit einem erhöhten Infarktisiko auch bei „normalen“ Cholesterinserumspiegeln einher (Renz-Polster and Braun 2001).

In der untersuchten Stichprobe lagen die Patienten mit Werten zwischen 121,13 mg/dl zum Zeitpunkt Prä2 und 126,81 mg/dl zum Zeitpunkt Prä1 im Mittel im fast optimalen Bereich. Über den Untersuchungszeitraum ergab sich keine signifikante Veränderung der LDL-Cholesterinfraktion, weder beim Vergleich der gebildeten Mittelwerte ( $T=0,15$ ,  $df=15$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die einzelnen Prä-Post-Vergleiche (Prä1- und Post1– Wert:  $T=0,85$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$  bzw. Prä2- und Post2– Wert:  $T=0,18$ ,  $df=16$ ,  $p=n.s.$ ).

Erneut gelten die bereits für die Serumcholesterinkonzentration genannten Einschränkungen. Möglicherweise zeigt sich in unserem Untersuchungskollektiv eine minimale Tendenz zu erhöhten LDL-Cholesterinwerten, allerdings kann ohne gesunde Kontrollgruppe keine verallgemeinernde Aussage getroffen werden. Wieder zeigt sich ein Absinken der Werte zum jeweils zweiten Messzeitpunkt, so dass auch hier davon auszugehen ist, dass die jeweils niedrigeren Werte den wahren Werten näher kommen.

Für HDL-Cholesterin werden geschlechtsspezifische Richtwerte von größer **35 mg/dl** für Männer und größer **45 mg/dl** für Frauen angegeben (Renz-Polster and Braun 2001). Die weiblichen Teilnehmer der Studie lagen mit ihren Werten zwischen 62 mg/dl zum Zeitpunkt Prä2 und 65,44 mg/dl zum Zeitpunkt Post1 genauso wie die männlichen Teilnehmer mit Werten zwischen 49,29 mg/dl zum Zeitpunkt Post2 und 54,71 mg/dl zum Zeitpunkt Post1 zu jedem Zeitpunkt im wünschenswerten Bereich.

Veränderungen über den Untersuchungszeitraum hinweg ergaben sich weder für die gemittelten Werte ( $T=-0,26$ ,  $df=16$ ,  $p=n.s.$ ) noch für die Vergleiche zwischen den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten (Prä1- und Post1– Wert:  $T=0,05$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$  bzw. Prä2- und Post2– Wert:  $T=-0,37$ ,  $df=17$ ,  $p=n.s.$ ). Wieder zeigte sich das Absinken der Werte zum jeweils zweiten Messzeitpunkt.

Die Hypertriglyceridämie ist wahrscheinlich kein eigenständiger Risikofaktor für die Arterioskleroseentstehung. Zwar ist auch sie statistisch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet. Diese Assoziation wird jedoch wesentlich geschwächt, wenn LDL- und HDL-Werte in die statistische Analyse einbezogen werden (Rader and Hobbs 2005). Allerdings kann ein Ansteigen der Triglyceride eine Erniedrigung der HDL-Fraktion bedingen und dadurch indirekt atherogen wirken. Von einer Hypertriglyceridämie spricht man per Konsensus bei Werten größer **180 mg/dl** (Renz-Polster and Braun 2001). In unserer Stichprobe lagen die Werte

im Mittel zwischen 106,94 mg/dl zum Zeitpunkt Prä1 und 132,53 mg/dl zum Zeitpunkt Post2 und damit dauerhaft unterhalb des angegebenen Grenzwertes. Ein korrelativer Zusammenhang zwischen der Entwicklung der HDL-Fraktion und der Triglyceride ließ sich in unserer Stichprobe nicht nachweisen (vgl. Tab. 5.3).

Die Triglyceridkonzentrationen stiegen im Vergleich zu den anderen Lipidfraktionen über den Untersuchungszeitraum tendenziell stetig an.

#### *Katecholaminausscheidung und Zusammenhänge mit der Entwicklung des Lipidprofils*

Wir waren davon ausgegangen, dass die Katecholaminausscheidung im Verlauf der Behandlung mit Paroxetin, einhergehend mit einem Absinken des allgemeinen Stressniveaus, abnimmt. Diese Hypothese ließ sich in unserer Untersuchung nicht bestätigen. Es zeigte sich weder tagsüber noch nachts eine signifikante Veränderung der Ausscheidung über den Untersuchungszeitraum. Die damit indirekt gemessene Stresshormonausschüttung alterierte somit nicht über den Untersuchungszeitraum. Eine eventuelle Abnahme der autonomen Aktivierung war nicht nachzuweisen. Wie im Kapitel 2.5.1 dargestellt, ist eine generelle Aktivierung des autonomen Nervensystems bei Panikstörungen umstritten (Uhde et al 1988; Villacres et al 1987; Wilkinson et al 1998). Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass sich die autonome Aktivierung unter Behandlung mit Paroxetin in der untersuchten Stichprobe nicht veränderte.

Korrelative Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Ausscheidung von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin und den Veränderungen des Lipidprofils ließen sich für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride nicht nachweisen. Die HDL-Differenz für die zweiten Messzeitpunkte korrelierte allerdings signifikant mit der Differenz der während der Nacht gemessenen Konzentrationen von Noradrenalin (Korr.  $-0,61$ ,  $p \leq 0,01$ ) und Dopamin (Korr.  $-0,68$ ,  $p \leq 0,01$ ). D. h. bei einer Zunahme der HDL-Konzentration von Messzeitpunkt Prä2 zu Messzeitpunkt Post2 findet sich gleichzeitig eine Abnahme der Noradrenalin- bzw. Dopaminausscheidung während der Nacht und umgekehrt. Eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils, also eine Zunahme der HDL-Konzentration, findet sich demnach bei den Individuen, deren Stresshormonausscheidung für Noradrenalin und Dopamin in der Nacht sinkt. Möglicherweise ist dies als Hinweis dafür zu werten, dass Individuen mit erhöhter Stresshormonausscheidung während der Nacht, wie sie für Panikpatienten mehrfach beschrieben wurde (Bandelow et al 1997; Dajas et al 1986; Nesse et al 1985), auch ein ungünstigeres Lipidprofil haben können.

### *Intervenierende Variablen sowie Herzfrequenz, und Blutdruck*

Das Gewicht unserer Untersuchungsteilnehmer und damit auch der Body-mass-Index veränderten sich nicht signifikant im Verlauf der Untersuchung. Eine Gewichtszunahme, wie sie unter langfristiger Behandlung mit Paroxetin beschrieben wird (Fava et al 2000), war über den kurzen Zeitraum von zehn Wochen nicht festzustellen. Auch eine Korrelation mit der Entwicklung der Lipidfraktionen über die Zeit ließ sich nicht feststellen. Insofern gehen wir davon aus, dass der Body-mass-Index keinen Einfluss auf unsere Untersuchungsergebnisse hatte. Auch für die mittlere Herzfrequenz, sowie für die Blutdruckwerte und den Hämatokrit ergaben sich keine signifikanten Veränderungen über die Zeit. Somit ergaben sich keine Hinweise auf eine signifikante Veränderung des autonomen Aktivitätsniveaus, wie es sich in Blutdruck und Puls widerspiegelt.

### 6.1.2 Entwicklung der Symptomatik im Gruppenvergleich nach Therapieerfolg

In diesem Abschnitt sollen die Entwicklung der Angstsymptomatik, der depressiven Symptomatik, sowie weiterer psychometrisch erhobener Daten im Gruppenvergleich nach Therapieerfolg zur Darstellung kommen. Der Vergleich der Entwicklung von Lipidprofil und Katecholaminausscheidung wird vorgenommen und der Einfluss von intervenierenden Variablen wird dargestellt.

Die mittels Mediansplit gebildeten Gruppen unterschieden sich in Alter und Anzahl der Nebendiagnosen nicht signifikant voneinander. Die Geschlechterverteilung hingegen war signifikant verschieden. In der Non-Responder-Gruppe fanden sich fast nur weibliche Studienteilnehmer (90%), während in der Gruppe der Responder sechs Männer und drei Frauen gezählt wurden.

### *Angstsymptomatik, depressive Symptomatik sowie andere psychometrisch erhobene Daten*

In Bezug auf die Entwicklung der Fragebogenscores über die Zeit unterschieden sich Responder und Non-Responder in der Abnahme der Werte des Beck-Angstinventars und der Panikskala im Selbst- und Fremdrating (hoch-)signifikant voneinander. Die Entwicklung des Beck-Depressionsinventars über die Zeit war nicht signifikant unterschiedlich.

In der Baseline ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in den Scores von BAI, FSS, PSs und PSf, BDI, Ernährungs- und Bewegungsfragebogen, Maastricht Fragebogen und Toronto Alexithymie-Skala. In der Traitanalyse im Freiburger Persönlichkeitsinventar

unterschieden sich die beiden Gruppen lediglich bezüglich des Merkmals „Gehemmtheit“. Die Non-Responder waren signifikant gehemmter als die Therapieresponder.

Nach zehn Wochen jedoch ergaben sich signifikante Unterschiede in den Angstratinginstrumenten BAI, PSs und PSf sowie im BDI. D. h. die Untersuchungsteilnehmer unterschieden sich zum Ausgangszeitpunkt nicht hinsichtlich der ängstlichen bzw. depressiven Symptomatik. Zum Endzeitpunkt jedoch waren die weiterhin mit hoher Angstsymptomatik belasteten Non-Responder zusätzlich signifikant depressiver als die Therapieresponder. Sie wiesen im BDI eine Entwicklung von im Mittel 21,3 Punkten vor Beginn der Behandlung zu 13,1 Punkten nach zehn Wochen auf, während die Therapieresponder in der Baseline einen Score von 22 Punkten aufwiesen, der nach zehn Wochen auf 5,44 Punkte absank. Beide Gruppen jedoch wiesen nach zehn Wochen keinen klinisch relevanten depressiven Score mehr auf. Da sich Frauen und Männer in Bezug auf die Entwicklung der depressiven Symptomatik insgesamt nicht unterschieden ( $F=0,61$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ) und auch in den Prä- ( $F=0,32$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ) bzw. Post-Werten ( $F=1,74$ ,  $df=1$ ,  $p=n.s.$ ) kein Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellbar war, ist ein Einfluss der ungleichen Geschlechterverteilung auszuschließen. Möglicherweise spiegelt sich hier das insgesamt schlechtere Ansprechen der Non-Responder auf die medikamentöse Behandlung wieder bzw. auch deren höhere Belastung durch die weiterhin bestehende Angstsymptomatik. Allerdings ist bei beiden Gruppen in Bezug auf die depressive Symptomatik ein deutlicher Therapieerfolg nachzuweisen.

### *Lipidprofil*

Die beiden gebildeten Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die Entwicklung der Gesamtcholesterinkonzentration zum jeweils ersten Messzeitpunkt signifikant voneinander, was unsere Hypothese zunächst zu bestätigen scheint. Aber: die Therapieresponder zeigten eine Zunahme der Gesamtcholesterinkonzentration von 194,89 mg/dl auf 206,22 mg/dl, was der Entwicklung einer Hypercholesterinämie über den Untersuchungszeitraum hinweg entspricht. Die Gruppe der Non-Responder hingegen zeigte eine Abnahme der Gesamtcholesterinkonzentration von 235,20 mg/dl auf 216,60 mg/dl und blieb damit im Bereich der Hypercholesterinämie.

Zunächst widerspricht dieses Ergebnis unseren Erwartungen, denn es war davon auszugehen, dass bei Symptomreduktion (Therapieresponse) und damit Stressreduktion auch eine Cholesterinreduktion zu erwarten wäre, welche die Therapieresponder nicht aufweisen. Es ergab sich also keine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils durch eine erfolgreiche Behandlung.



Auch lässt sich für die Gruppe der Non-Responder nicht ein Gleichbleiben oder eine Zunahme der Gesamtcholesterinkonzentration, sondern eine Abnahme um 18,60 mg/dl nachweisen. Allerdings zeigt diese Gruppe bereits vor Beginn der Behandlung eine Hypercholesterinämie und bleibt hypercholesterinämisch, was eventuell ein Anzeichen für eine erhöhte Lipolyse unter dauerhaftem und durch die Behandlung nicht reduziertem Stress sein könnte.

Grundsätzlich bleibt dieses widersprüchliche Ergebnis nur eingeschränkt interpretierbar und aussagekräftig, da es sich um die jeweils ersten Messwerte handelt, die wie oben bereits ausgeführt wahrscheinlich durch den akuten Stress der ersten Blutabnahme verfälscht sind.

Für die Entwicklung der übrigen Lipidfraktionen über die Zeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Da wir davon ausgehen, dass die jeweils ersten Werte durch die Neuheit der Situation und den dadurch verursachten Stress verfälscht sind, verglichen wir die beiden Gruppen in Bezug auf die aus den Einzelmessungen gebildeten Mittelwerte. Die Mittelwerte für Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin unterschieden sich vor Beginn der Behandlung signifikant. So zeigten die Therapieresponder vor Beginn der Behandlung mittlere Gesamtcholesterinwerte von 193,06 mg/dl, während die Non-Responder einen Mittelwert von 230,40 mg/dl erreichten. Die Responder unterschieden sich in beiden Einzelmessungen (Prä1 und Prä2) signifikant von den Non-Respondern und hatten niedriger Cholesterinwerte im Normalbereich, während die Non-Responder in beiden Einzelmessungen eine Hypercholesterinämie aufwiesen. Ein Einfluss der Geschlechterverteilung wurde durch eine Kovarianzanalyse ausgeschlossen.

Diese Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, dass sich die beiden Gruppen **vor Beginn** der Behandlung in Bezug auf die Gesamtcholesterinkonzentration unterscheiden. Die Non-Responder weisen ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil auf.

Auch der Mittelwert der HDL-Konzentration vor Beginn der Behandlung unterscheidet die beiden Gruppen voneinander, wobei das Geschlecht keinen Einfluss darauf hatte. Hier allerdings weisen die Therapieresponder im Vergleich zu den Non-Respondern eine niedrige mittlere Konzentration von 54,28 mg/dl auf. Die Non-Responder zeigten einen Mittelwert von 72,70 mg/dl. Der Mittelwertsunterschied lässt sich zurückführen auf einen signifikanten Unterschied in den zum Zeitpunkt Prä2 erhobenen Werten. Beide Gruppen lagen jedoch mit ihren Werten im wünschenswerten Bereich. Dies kontrastiert in gewisser Hinsicht die vorgenannten Ergebnisse für die Cholesterinfraktion. Da im Nüchternserum Cholesterin auf die drei Lipoproteinfraktionen LDL, HDL und VLDL verteilt ist, ist der niedrigere Cholesterinwert der Therapieresponder

möglicherweise auf den niedrigeren HDL-Wert zurückzuführen. Dies kann theoretisch auch einer Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils gleichkommen.

Zur Risikoabschätzung kann die Bestimmung des Quotienten Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin sinnvoll sein. Je kleiner der Wert, desto günstiger für den Patienten. Günstig sind Werte um 4, atherogen sind Werte größer 4,5 (Renz-Polster and Braun 2001). Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch hinsichtlich des Risikoquotienten weder zum Zeitpunkt Prä1 noch zum Zeitpunkt Prä2 und lagen jeweils unter dem Wert 4, so dass sich das kardiovaskuläre Risiko der beiden Gruppen vor Beginn der Behandlung kaum unterscheidet.

Vor Beginn der Behandlung unterschieden sich die beiden Gruppen also zusammenfassend in Gesamt- und HDL-Cholesterinkonzentration, wohingegen LDL-Cholesterinkonzentration und Triglyceride nicht signifikant verschieden waren.

Nach zehn Wochen bestand einzig ein Unterschied in der HDL-Cholesterinkonzentration zum Messzeitpunkt Post2. Erfolgreich therapierte Probanden wiesen weiterhin niedrigere HDL-Konzentrationen auf als Non-Responder, obwohl die Werte insgesamt auf dem Ausgangsniveau und damit im wünschenswerten Bereich blieben. Auch hier konnte durch eine Kovarianzanalyse ein Einfluss der Geschlechterverteilung ausgeschlossen werden. Der Risikoquotient aus Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin unterschied sich auch für die Postmessungen nicht signifikant, allerdings lagen die Responder zum Messzeitpunkt Post2 mit einem Mittelwert von 4,11 (und einer hohen Standardabweichung von 1,14) etwas höher als die Non-Responder mit einem Risikoquotienten von 3,31 (SD 0,89).

#### *Katecholaminausscheidung*

Bezüglich der Katecholaminausscheidung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, so dass wir davon ausgehen, dass die Stresshormonausschüttung in unserer Stichprobe bei beiden Gruppen gleich war.

#### *Intervenierende Variablen, Blutdruck und Herzfrequenz*

Der BMI war auch im Gruppenvergleich kein intervenierendes Moment, da sich die beiden Gruppen diesbezüglich nicht unterschieden. Auch die Blutdruckwerte waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die Herzfrequenz vor Beginn der Behandlung erwies sich allerdings als signifikant verschieden. Therapie-Responder hatten im Mittel eine deutlich niedrigere Herzfrequenz von 69,33 Schlägen/min als die Non-Responder mit 80 Schlägen/min. Nach zehn Wochen bestand kein

signifikanter Unterschied mehr. Responder hatten eine mittlere Pulsfrequenz von 72 Schlägen/min und Non-Responder von 81,6 Schlägen/min. Möglicherweise ist dies als Hinweis zu werten, dass Non-Responder eine höhere Pulsfrequenz in Ruhe haben, die mit einer physiologisch erhöhten Stressanfälligkeit einhergeht (vgl. Kap. 2.5.1) und als dispositionaler und die Therapie erschwerender Faktor gewertet werden kann.

Der Hämatokrit war zum Erhebungszeitpunkt Prä1 für die Non-Responder mit 40,59% signifikant niedriger als für die Responder mit 44,24%. Für die übrigen Erhebungszeitpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Hämatokrit als Maß für Hämokonzentration kann die Lipidkonzentrationen beeinflussen in dem Sinne, dass bei Hämokonzentration die Lipidkonzentrationen ansteigen (Vgl. Kap. 2.6.5). In unserem Falle weisen jedoch die Responder bei höherem Hämatokrit zum Zeitpunkt Prä1 niedrigere Cholesterinwerte auf als die Non-Responder, insofern ist eine Verfälschung hier auszuschließen.

### *Kritik*

Wir teilten unsere Stichprobe nach der Reduktion der Angstscores mittels Mediansplit in eine Gruppe von Therapierespondern und Non-Respondern ein, was den vorgestellten Gruppenvergleich ermöglichte. Obwohl dies eine probate und vielfach angewandte Methode ist, ist sie in unserem Fall mit dem Problem behaftet, dass der Mediansplit eine willkürliche Gruppenverteilung ergibt und der Übergang zwischen den Gruppen in unserer Stichprobe fließend ist.

Außerdem bleibt ein Zusammenhang zwischen Intervention und Response bei Fehlen einer Placebokontrolle spekulativ.

## 6.2 Implikationen für zukünftige Forschung

Die Untersuchung basiert auf einem multifaktoriellen Verständnis der Krankheitsentstehung, in dem genetische, dispositionelle und Umweltfaktoren zusammenwirken und zur Entstehung einer Störung beitragen. Die verschiedenen Einflussfaktoren sind untereinander verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig. Ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren, Persönlichkeitseigenschaften und durch die Erkrankung verursachtem Stress könnte der Schlüssel zur Entstehung der beobachteten erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Angsterkrankungen sein.

Trotz erheblicher methodischer Einschränkungen ergeben sich aus dieser Studie Hinweise auf erhöhte Serumlipidspiegel bei Patienten mit Panikstörung, sowie auf traits (beispielsweise die

Tendenz zu körperlichen Beschwerden), die mit einer erhöhten state-anxiety einhergehen. Aus dem Gruppenvergleich nach Therapieerfolg lassen sich Überlegungen zu einer Disposition zu Angsterkrankungen ableiten. Möglicherweise besteht eine Vergesellschaftung von physiologischen Merkmalen, die eine erhöhte Stressanfälligkeit anzeigen (erhöhte Herzfrequenz in Ruhe), und erhöhten Cholesterinwerten. Gleichzeitig scheinen Teilnehmer mit diesen Merkmalen weniger von der medikamentösen Intervention zu profitieren. Denn sie erfahren eine deutlich geringere Reduktion der Angstsymptomatik und bleiben depressiver. Warum sich in der Gruppe der Non-Responder vornehmlich Frauen befinden, lässt sich nicht abschließend klären. Auch Hayward (1989) hatte in einer Stichprobe von 102 Patienten mit Panikattacken bei den Frauen einen signifikant höhere Anzahl als erwartet mit Cholesterinwerten über der 75. Perzentile der nationalen Referenzwerte für Geschlecht und Alter gefunden. Möglicherweise handelt es sich bei den weiblichen Panikpatienten demnach um eine besonders gefährdete Gruppe. Unsere Untersuchung enthält zusätzlich Hinweise, dass die Frauen von einer medikamentösen Intervention mit Paroxetin im Hinblick auf die Angstsymptomatik deutlich weniger profitieren als die Männer.

Zukünftige Forschung sollte sich vermehrt den dispositionalen Aspekten widmen. Bisher bleiben die Ergebnisse heterogen (vgl. Kap. 2.4 und 2.5.1) und unzureichend. Die Berücksichtigung von Charakteristika, die auf eine erhöhte Stressanfälligkeit hinweisen, im Rahmen von genetischen Studien könnte Aufschluss bringen.

In dieser Untersuchung ergaben sich deutliche Hinweise auf eine hervorragende Wirksamkeit von Paroxetin, sowohl im Hinblick auf die Angstsymptomatik als auch auf die Reduktion depressiver Symptome. Für das Design künftiger Studien zum Thema ist insbesondere darauf zu achten, dass ausreichend große Stichproben in einem placebokontrollierten Design untersucht werden, so dass die Wirksamkeit der Intervention beurteilt werden kann.

Insgesamt ließ sich eine Reduktion der Lipidkonzentrationen unter medikamentöser Behandlung nicht nachweisen, allerdings profitierte die Gruppe der Non-Responder, die sich vor allen Dingen aus Frauen zusammensetzte, insofern von der Therapie, als sie eine minimale Reduktion der Cholesterinkonzentration zeigte.

Zukünftige Forschung sollte in jedem Fall die hier gefundenen Geschlechterunterschiede berücksichtigen. Möglicherweise ist Paroxetin bei Frauen in Bezug auf die Angstsymptomatik weniger wirksam als bei Männern, bringt aber in Bezug auf das Lipidprofil Vorteile. Medikamentenstudien werden meist an gesunden jungen Männern durchgeführt. Unsere Studie

zeigt erneut, dass in zukünftigen Studien die weibliche Population stärker berücksichtigt werden sollte.

Die Relevanz der vorliegenden Untersuchung ergibt sich einerseits aus den Implikationen, die aus einem dispositionales Verstehen des Krankheitsgeschehens bei Angsterkrankungen, eingebettet in ein multifaktorielles Verständnis, resultieren. So gehen wir davon aus, dass in Zukunft bei der Entscheidung zur medikamentösen Behandlung dispositionale Aspekte deutlicher ins Blickfeld rücken, die zur Reduktion des Risikos von Folgeerkrankungen beitragen könnten. Andererseits sind aus der vorliegenden Studie Erkenntnisse über Geschlechterunterschiede abzuleiten, die sowohl in der Behandlung als auch im Hinblick auf zukünftige Forschungsvorhaben Berücksichtigung finden sollten.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abelson JL, Curtis GC, Cameron OG (1996): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in Panic Disorder: Effects of alprazolam on 24 h secretion of adrenocorticotropin and cortisol. *Journal of Psychiatric Research* 30:79-93.
- Adlersberg D, Schaefer L, Drachman SR (1950): Development of hypercholesterinemia during cortisone and ACTH therapy. *JAMA* 144: 909-914.
- Agargün MY, Dulger H, Inci R, et al (2004): Serum Lipid Concentrations in obsessive-compulsive disorder patients with and without panic attacks. *Canadian Journal of Psychiatry* 49:776-778.
- Agargün MY, Algun E, Sekeroglu R, Kara H, Tarakcioglu M (1998): Low cholesterol level in patients with panic disorder: the association with major depression. *Journal of Affective Disorders* 50:29-32.
- Agargün MY, Kara H, Algun E, Sekeroglu R, Tarakcioglu M (1996): High cholesterol levels in patients with sleep panic. *Biological Psychiatry* 40:1064-1065.
- Anderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP (1987): Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample. The Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 68:59-66.
- Anonymous (1998): Panic-disorder treatment guidelines published. *American Journal of Health-System Pharmacy* 55:1352.
- Anonymous (1994): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 344:1383-1389.
- Anonymous (1993): Panic and Anxiety: A Decade of Progress. Proceedings of a conference. Dedicated to Gerald L. Klerman, MD. Geneva, Switzerland, June 1990. *Journal of Psychiatric Research* 27 Suppl 1:1-228.
- Anonymous (1981): Coronary-prone behavior and coronary heart disease: a critical review. The review panel on coronary-prone behavior and coronary heart disease. *Circulation* 63:1199-1215.
- Appels A, Hoppener P, Mulder P (1987): A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 17:15-24.
- Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A (1999): Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biological Psychiatry* 46:532-541.
- Bach M (1996): Validierung der deutschen Version der Toronto Alexithymie Skala bei Normalpersonen und psychiatrischen Patienten. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*. 46:23-28.
- Bachen EA, Muldoon MF, Matthews KA, Manuck SB (2002): Effects of Hemoconcentration and Sympathetic Activation on Serum Lipid Responses to Brief Mental Stress. *Psychosomatic Medicine* 64:587-594.
- Bailey DL, Le Melleo J-M (2003): Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Cholesterol Levels in Patients with Panic Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23:317-319.
- Bajwa WK, Asnis GM, Sanderson WC, Irfan A, van Praag HM (1992): High cholesterol levels in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 149:376-378.
- Bandelow B, Sengos G, Wedekind D, et al (1997): Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 30:113-117.
- Bandelow B (1995): Assessment of efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia II. The panic and agoraphobia scale. *International Clinical Psychopharmacology* 10:73-82.

- Bardwell WA, Ziegler MG, Dimsdale JE (2000): Influence of Cholesterol and Fasting Insulin Levels on Blood Pressure Reactivity. *Psychosomatic Medicine* 62:569-575.
- Bassett JR, Marshall PM, Spillane R (1987): The physiological measurement of acute stress (public speaking) in bank employees. *International Journal of Psychophysiology* 5:265-273.
- Berger DF, Starzec JJ, Mason EB, DeVito W (1980): The effects of differential psychological stress on plasma cholesterol levels in rats. *Psychosomatic Medicine* 42:481-492.
- Bookstein L, Gidding SS, Donovan M, Smith FA (1990): Day-to-day variability of serum cholesterol, triglyceride, and high-density-lipoprotein cholesterol levels. *Archives of Internal Medicine* 150:1653-1657.
- Borrelli E (1998): A chilled-out knockout. *Nature genetics* 19:108-109.
- Boston PF, Dursun SM, Reveley MA (1996): Cholesterol and Mental Disorder. *British Journal of Psychiatry* 169:682-689.
- Bourin M, Chue P, Guillon Y (2001): Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev* 7:25-47.
- Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS (1996): Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse* 23:28-38.
- Brindley DN, McCann BS, Niaura R, Stoney CM, Suarez EC (1993): Stress and lipoprotein metabolism: Modulators and mechanisms. *Metabolism* 42:3-15.
- Brindley DN, Rolland Y (1989): Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clinical Science* 77:453-461.
- Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL (1981): Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* 212:628-635.
- Brown SL, Salive ME, Harris TB, Simonsick EM, Guralnick JM, Kohout FJ (1994): Low serum cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *British Medical Journal* 308:1328-1331.
- Bucan M, Abel T (2002): The Mouse: Genetics meets Behaviour. *Nature Reviews. Genetics*. 3:114-123.
- Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, et al (2004): Mortality in patients after recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 109:990-996.
- Carlson LA, Levi L, Orö L (1968): Plasma Lipids and Urinary Excretion of Catecholamines in Man during Experimentally Induced Emotional Stress, and Their Modification by Nicotinic Acid. *The Journal of Clinical Investigation* 47:1795-1805.
- Chapman MJ, Assman G, Fruchart JC, Sheperd J, Sirtori C, European Consensus Panel on HDL-C (2004): Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid -- a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Current Medical Research Opinion* 20:1253-1268.
- Chesney MA (1988): The evolution of coronary-prone behavior. *Annals of Behavioral Medicine* 10:43-45.
- Chignon J-M, Lepine J-P, Ades J (1993): Panic disorder in cardiac outpatients. *American Journal of Psychiatry* 150:780-785.
- Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ (1988): Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of human subjects as measured in the fed and fasted states. *Clinical Chemistry* 43:2456-2459.
- Coryell W, Noyes R, House JD (1986): Mortality Among Outpatients With Anxiety Disorders. *American Journal of Psychiatry* 143:508-510.
- Coryell W, Noyes R, Clancy J (1982): Excess Mortality in Panic Disorder. A Comparison With Primary Unipolar Depression. *Archives of General Psychiatry* 39:701-703.

- Coste SC, Kesterson RA, Heldwein KA, et al (2000): Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nature genetics* 24:403-409.
- Crestani F, Lorez M, Baer K, et al (1999): Decreased GABA A-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nature neuroscience* 2:833-839.
- Curtis GC, Abelson JL, Gold PW (1997): Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol Responses to Corticotropin-Releasing-Hormone: Changes in Panic Disorder and Effects of Alprazolam Treatment. *Biological Psychiatry* 41:76-85.
- Dajas F, Nin A, Barbeito L (1986): Urinary norepinephrine excretion in panic and phobic disorders. *Journal of Neural Transmission* 65:75-81.
- Davis H, Levine S (1982): Predictability, control, and the pituitary-adrenal response in rats. *J Comparative and Physiological Psychology* 96:393-404.
- De Boer SF, Van der Gugten J, Slangen JL (1989): Plasma catecholamine and corticosterone response to predictable and unpredictable noise stress in rats. *Physiology and Behavior* 45:789-795.
- Dimsdale JE, Herd JA, Hartley LH (1983): Epinephrine mediated increases in plasma cholesterol. *Psychosomatic medicine* 45:227-232.
- Dimsdale JE, Herd JA (1982): Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosomatic Medicine* 44:413-430.
- Doornen LJPv, Blokland RWv (1989): The relation of type a behavior and vital exhaustion with physiological reactions to real life stress. *Journal of Psychosomatic Research* 33:715-725.
- Doornen LJPv, Blokland RV (1987): Serum-cholesterol: Sex specific psychological correlations during rest and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 31:239-249.
- Dujovne VF, Houston BK (1991): Hostility-related variables and plasma lipid levels. *Journal of Behavioral Medicine* 14:555-565.
- Eaker E, Pinsky J, Castelli WP (1992): Myocardial Infarction and Coronary Death among Women: Psychosocial Predictors from a 20-Year Follow-up of Women in the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology* 135:854-863.
- Eriksson M, Eklundh T, Sjöberg S, Angelin BO, Nordin C (1996): Cholesterol lowering and Cerebrospinal Fluid Neurotransmitters: Increased Levels of the Anxiogenic Cholecystokinin-Tetrapeptide during SIMVASTATIN Administration to Healthy Male Volunteers. *Biological Psychiatry* 40:302-304.
- Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A (2004): Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments. *Drugs* 64:1181-1196.
- Fahrenberg J, Hampel R, Selg H (1984): *Das FPI: Handanweisungen der revidierten Fassung FPI-R und der teilweise geänderten FPI-A1.*, 4. revidierte Auflage ed. Göttingen, Toronto, Zürich. CJ Hogrefe.
- Fava M, Judge R, Hoog S, Nilsson M, Koke S (2000): Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: Changes in weight with long-term treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 61:863-867.
- Feder R (1993): High cholesterol levels in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 150:527.
- Fleet R, Lavoie K, Beitman BD (2000): Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *Journal of Psychosomatic Research* 48:347-356.
- Francis KT (1979): Psychological Correlates of Serum Indicators of Stress in Man: A Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine* 41:617-628.



- Freedman DS, Byers T, Barrett DH, Stroup NE, Eaker E, Monroe-Blum H (1995): Plasma lipid levels and psychological characteristics in men. *American Journal of Epidemiology* 141:507-517.
- Friedman BH, Thayer JF (1998): Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach. *Biological Psychology* 49:303-323.
- Friedman M, Rosenman RH (1959): Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. Blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 169:1286-1296.
- Friedman M, Rosenman RH, Carroll V (1958): Changes in the serum cholesterol and blood clotting in men subjected to cyclic variation of occupational stress. *Circulation* 17:852.
- Friend TH (1991): Behavioral aspects of stress. *Journal of Dairy Science* 74:292-303.
- Fries J (2001): Vergleich der Serumlipidkonzentrationen von Depressiven, Angstpatienten und psychisch gesunden Kontrollpersonen. Zusammenhänge mit Stresshormonen. Dissertation, *Fachbereich Medizin*. Hamburg.
- Ginsberg HN, Goldberg IJ (1999): Erkrankungen des Lipidstoffwechsels. In: Fauci A. S., Hrsg. der dt. Ausg. Berdel, W. E., Übers. der veränd. oder hinzugefügten Teile bzw. neuer Kap. der 14. dt. Ausg. Bolheimer, L. C. (ed), *Harrisons Innere Medizin, Übersetzung der 14. Auflage*. London, Frankfurt am Main: McGraw-Hill, pp 2524-2525.
- Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, et al (1993): Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biological Psychiatry* 34:240-252.
- Goddard AW, Woods SW, Charney DS (1996): A critical review of the role of norepinephrine in Panic Disorder: Focus on its interaction with serotonin. In Westenberg HGM, Den Boer JA, Murphy DL (eds), *Advances in Neurobiology of Anxiety Disorders*: John Wiley and Sons Ltd.
- Goldstein MG, Niaura R (1992): Psychological factors affecting physical condition. Cardiovascular disease literature review. Part I: Coronary artery disease and sudden death. *Psychosomatics* 33:134-145.
- Gorman JM, Sloan RP (2000): Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American Heart Journal* 140:77-83.
- Gubitz G, Sandercock P (2000): Prevention of ischaemic stroke. *British Medical Journal* 321:1455-1459.
- Hallam RS, Hafner R (1978): Fears of phobic patients: Factor analyses of self-report data. *Behaviour Research and Therapy* 16:1-6.
- Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, et al (2003): Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 100:2550-2555.
- Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, et al (2002): Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biological Psychiatry* 51:591-601.
- Hammarsten JF, Cathey CW, Redmond RF, Wolf S (1957): Serum cholesterol, diet and stress in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Investigation* 36:897.
- Hansen AM, Garde AH, Christensen JM, Eller NH, Netterstrom B (2001): Reference intervals and variation for urinary epinephrine, norepinephrine and cortisol in healthy men and women in Denmark. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 39:842-849.
- Hartung GH, Foreyt JP, Mitchell RE, Vlasek I, Gotto AM (1980): Relation of diet to high-density-lipoprotein cholesterol in middle-aged marathon runners, joggers, and inactive men. *The New England Journal of Medicine* 302:357-361.

- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1994): *Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) - Deutsche Version*. Bern: Huber.
- Hay M, Meunier-Salaün M-C, Brulaud F, Monnier M, Mormède P (2000): Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system activity in pregnant sows through the measurement of glucocorticoids and catecholamines in urine. *Journal of Animal Science* 78:420-428.
- Hayward C, Taylor CB, Roth WT, King R, Agras WS (1989): Plasma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *American Journal of Psychiatry* 146:917-919.
- Hebert PR, Gaziano KS, Chan KS, Hennekens CH (1997): Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 278:313-321.
- Heise M (2003): Vergleich von Serumlipidkonzentration und Stresshormonspiegeln vor und nach einer anxiolytischen bzw. antidepressiven Behandlung bei einer Gruppe mit Angstpatienten und einer Gruppe mit depressiven Patienten. Dissertation, *Fachbereich Medizin*. Hamburg.
- Hemingway H, Marmot M (1999): Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *British Medical Journal* 318:1460-1467.
- Henry JP (1982): The relation of social to biological processes in disease. *Social Science and Medicine* 16:369-380.
- Hjemdahl P, Linde B (1983): Influence of circulating NE and Epi on adipose tissue vascular resistance and lipolysis in humans. *American Journal of Physiology* 245: H447-H452.
- Hopkins PN (1992): Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: A meta-analysis and review. *American Journal of Clinical Nutrition* 55:1060-1070.
- Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW (2000): The Influence of Anxiety and Depression on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease. *Archives of Internal Medicine* 160:1913-1921.
- Johnson C, Greenland P (1990): Effects of exercise, dietary cholesterol, and dietary fat on blood lipids. *Archives of Internal Medicine* 150:137-141.
- Kagan BL, Leskin G, Haas B, Wilkins J, Foy D (1999): Elevated lipid levels in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 45:374-377.
- Kathol RG, Anton R, Noyes R, Gehris T (1989): Direct comparison of urinary free cortisol excretion in patients with depression and panic disorder. *Biological Psychiatry* 25:873-878.
- Kathol RG, Noyes R, Lopez A (1988): Similarities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis between patients with panic disorder and those experiencing external stress. *Psychiatric Clinics of North America* 11:235-248.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST (1995): Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *American Journal of Cardiology* 75:882-885.
- Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al (1994a): Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 89:1992-1997.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST (1994b): Coronary Heart Disease/Myocardial Infarction: Symptoms of Anxiety and Risk of Coronary Heart Disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 90:2225-2229.
- Kinnunen U, Vihko V (1991): Night-rest urinary catecholamine excretion in relation to aspects of free time, work and background data in a teacher group. *Scandinavian Journal of Psychology* 32:1-8.

- Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen J (2002): Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *British Medical Journal* 325:857-861.
- Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA (1995): Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biological Psychiatry* 37:18-24.
- Knox SS, McCann BS (1993): Biobehavioral Mechanisms in Lipid Metabolism and Atherosclerosis: An Overview. *Metabolism* 42:1-2.
- Kristal AR, Shattuck AL, Henry HJ, Fowler AS (1990): Rapid assessment of dietary intake of fat, fiber, and saturated fat: Validity of an instrument suitable for community intervention and nutritional surveillance. *American Journal of Health Promotion* 4:288-295.
- Krone W, Naegele H, Behnke B, Greten H (1988): Opposite Effects of Insulin and Catecholamines on LDL-Receptor Activity in Human Mononuclear Leukocytes. *Diabetes* 37:1386-1391.
- Krum H, Conway EL, Howes LG (1991): Acute effects of exercise on plasma lipids, noradrenaline levels and plasma volume. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 18:697-701.
- Lachard BL (1993): Coronary Prone Behavior. Type A Behavior Revisited. *Texas Heart Institute Journal* 20:143-151.
- Lane JD, Pieper CF, Phillips-Bute BG, Bryant JE, Kuhn CM (2002): Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosomatic Medicine* 64:595-603.
- Lazarus RS (1966): Psychological stress and the coping process. 13 ed. New York: Mc Graw-Hill.
- Lejuez CW, Eifert GH, Zvolensky MJ, Richards JB (2000): Preference between onset predictable and unpredictable administrations of 20 % carbon-dioxid-enriched air: implications for better understanding the etiology and treatment of panic disorder. *Journal of Experimental Psychology : Applied* 6:349-358.
- Li JZ, Chen ML, Wang S, Dong J, Zeng P, Hou LW (2004): A long-term follow-up study of serum lipid levels and coronary heart disease in the elderly. *Chinese Medical Journal* 117:163-167.
- Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al (2003): Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Archives of Internal Medicine* 163:1966-1972.
- Lundberg U, Hedman M, Melin BO, Frankenhaeuser M (1989): Type A Behavior in Healthy Males and Females as Related to Physiological Reactivity and Blood Lipids. *Psychosomatic Medicine* 51:113-122.
- Makino S, Schulkin J, Smith MA, Pacak K, Palkovits M, Gold PW (1995): Regulation of corticotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain and pituitary by glucocorticoids and stress. *Endocrinology* 136:4517-4525.
- Manktelow B, Gillies C, Potter JF (2002): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence., Vol 2002: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Manuck SB, Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB (1989): Behaviorally elicited heart rate reactivity and atherosclerosis in female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Psychosomatic Medicine* 51:306-318.
- Manuck SB, Kaplan JR, Clarkson TB (1983): Behaviorally induced heart rate reactivity and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Psychosomatic Medicine* 45:95-108.
- Margraf J, Ehlers A (1995): Beck Angstinventar - Deutsche Version - (BAI). Bern: Huber.
- Martin-Sanz P, Vance JE, Brindley DN (1990): Stimulation of apolipoprotein secretion in very-low-density and high-density lipoproteins from cultured rat hepatocytes by dexamethasone. *Biochemical Journal* 271:575-583.

- Matthews KA, Haynes S (1986): Type A Behavior Pattern and Coronary Disease Risk. Update and Critical Evaluation. *American Journal of Epidemiology* 123:923-960.
- Mattiasson I, Lindgärde F, Nilsson JA, Theorell T (1990): Threat of unemployment and cardiovascular risk factors: longitudinal study of quality of sleep and serum cholesterol concentrations in men threatened with redundancy. *British Medical Journal* 301:461-466.
- McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH (1998): Mood and neuropsychological function in depression. The role of corticosteroids and serotonin. *Psychological Medicine* 28:573-584.
- McCann BS, Magee MS, Broyles FC, Vaughan M, Albers JJ, Knopp RH (1995): Acute psychological stress and epinephrine infusion in normolipidemic and hyperlipidemic men: effects on plasma lipid and apoprotein concentrations. *Psychosomatic Medicine* 57:165-176.
- McCranie EW, Simpson ME, Stevens JS (1981): Typ A Behavior, Field Dependence, and Serum Lipids. *Psychosomatic Medicine* 43:107-116.
- McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Stuppy WP (2001): Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biological Psychology* 56:131-150.
- McKenney JM (2003): Update on the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines: getting to goal. *Pharmacotherapy* 23 (9 Pt 2):26 S- 33S.
- Miller DB, O'Callaghan JP (2002): Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 51:5-10.
- Mindermann O (2000): Serumlipidkonzentrationen von Patienten mit Angststörungen unter besonderer Berücksichtigungen von Zusammenhängen mit psychopathologischen Merkmalen. Dissertation, *Fachbereich Medizin*. Hamburg.
- Mogadam M, Ahmed SW, Mensh AH, Godwin ID (1991): Within-person fluctuations of serum cholesterol and lipoproteins. *Archives of Internal Medicine* 150:1645-1648.
- Morrow JD, McManus K, Tait GR, et al (2003): Pentagastrin-induced release of free fatty acids in healthy volunteers and patients with panic disorder: effect of pretreatment with ethinyl estradiol. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 28:127-133.
- Muldoon MF, Herbert TB, Patterson SM, Kameneva M, Raible R, Manuck SB (1995): Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity. *Archives of Internal Medicine* 155:615-620.
- NCEP (2001): Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 285:2486-2497.
- NCEP (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 106:3143-3421.
- Nesse RM, Cameron OG, Buda AJ, McCann DS, Curtis GC, Huber-Smith MJ (1985): Urinary catecholamines and mitral valve prolapse in panic-anxiety patients. *Psychiatry Research* 14:67-75.
- Nesse RM, Cameron OG, Curtis GC, McCann BS, Huber-Smith MJ (1984): Adrenergic function in patients with Panic Anxiety. *Archives of General Psychiatry* 41:771-776.
- Niaura R, Todaro JF, Stroud L, Spiro A, Ward KD, Weiss S (2002): Hostility, the metabolic syndrome, and incident coronary heart disease. *Health Psychology* 21:588-593.
- Niaura R, Banks SM, Ward KD, et al (2000): Hostility and the Metabolic Syndrome in Older Males: The Normative Aging Study. *Psychosomatic Medicine* 62:7-16.
- Niaura R, Stoney CM, Herbert PN (1992): Lipids in psychological research: The last decade. *Biological Psychology* 34:1-43.
- Nichols AB, Ravenscroft C, Lamphiear DE, Ostrander LD (1976): Independence of serum lipid levels and dietary habits. The Tecumseh Study. *JAMA* 236:1948-1953.

- Nilsson JE, Lanke J, Nilsson-Ehle P, Trydings N, Schersten B (1994): Reference intervals and decision limits for plasma lipids and lipoproteins: A practical evaluation of current recommendations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 54:137-146.
- Noyes R, Clancy J, Hoenk PR, Slymen DJ (1980): The prognosis of anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry* 37:173-178.
- O'Donnell L, Owens D, McGee C, et al (1988): Effects of catecholamines on serum lipoproteins of normally fed and cholesterol-fed rabbits. *Metabolism* 37: 910-915.
- Öder F (2000): Serumlipidkonzentration von Patienten mit Angststörungen unter Berücksichtigung der Entwicklung der Serumlipidfraktionen unter psychiatrischer Therapie. Dissertation, *Fachbereich Medizin*. Hamburg.
- O'Malley PG, Jones DL, Feuerstein IM, Taylor AJ (2000): Lack of Correlation between Psychological Factors and Subclinical Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine* 343:1298-1304.
- Orsini C, Ventura R, Lucchese F, Puglisi-Allegra S, Cabib S (2002): Predictable stress promotes place preference and low mesoaccumbens dopamine response. *Physiology and Behavior* 75:135-141.
- Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM (2003): The 20-item Toronto Alexithymia Scale -III. Reliability and factorial validity in a community population. *Journal of Psychosomatic Research* 55:269-275.
- Paterniti S, Zureik M, Ducimetiere P, Touboul P-J, Feve J-M, Alperovitch A (2001): Sustained Anxiety and 4-Year Progression of Carotid Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 21:136-141.
- Patterson SM, Matthews KA, Allen MT, Owens JF (1995): Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress. *Health Psychology* 14:319-324.
- Patterson SM, Gottdiener JS, Hecht G, Vargot S, Krantz DS (1993): Effects of acute mental stress on serum lipids: mediating effects of plasma volume. *Psychosomatic Medicine* 55:525-532.
- Perkonigg A, Wittchen H-U (1995): Epidemiologie von Angststörungen. In: Kasper S, Möller H-J (eds), *Angst- und Panikerkrankungen*. Stuttgart: G. Fischer, pp 137-157.
- Perrez M, Laireiter A-R, Baumann U (1998): Stress und Coping als Einflussfaktoren. In: Baumann U, Perrez M (eds), *Lehrbuch Klinische Psychologie - Psychotherapie.*, 2. vollst. überarb. Aufl. ed. Bern: Huber, pp 277-305.
- Peter H, Hand I, Hohagen F, et al (2002): Serum cholesterol level comparison: control subjects, anxiety disorder patients, and obsessive-compulsive disorder patients. *Canadian Journal of Psychiatry* 47:557-561.
- Peter H, Tabrizian S, Hand I (2000): Serum cholesterol in patients with obsessive compulsive disorder during treatment with behavior therapy and SSRI or placebo. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 30:27-39.
- Peter H, Goebel P, Müller S, Hand I (1996): Clinically relevant cholesterol elevation in anxiety disorders: A comparison with normal controls. *Annual meeting of the American Psychiatric Association*. New York.
- Peterson J, Wilcox A, Haley M, Keith R (1960): Hourly variation in total serum cholesterol. *Circulation* 22:247-253.
- Rader DJ, Hobbs HH (2005): Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine.*, 16 ed. Online Version: McGraw-Hill.
- Rader DJ (2003): Therapy to reduce risk of coronary heart disease. *Clinical Cardiology* 26:2-8.

- Rafter D (2001): Biochemical markers of anxiety and depression. *Psychiatry Research* 103:93-96.
- Reifman A, Windle M (1993): High cholesterol levels in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 150:527.
- Renz-Polster H, Braun J (2001): Basislehrbuch Innere Medizin., 2. ed. München, Jena: Urban und Fischer.
- Richter WO, Möhrle W, Schwandt P (1992): Cholesterinwerte in der bayrischen Bevölkerung. Ergebnisse der Bayrischen Cholesterin Aktion (BCA) nach 100374 Messungen. *Münchener medizinische Wochenschrift* 134:361-364.
- Riesen W (1998): Fettstoffwechsel. In: Thomas L (ed), *Labor und Diagnose*, 5. Auflage ed. Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges, pp 176, 186-189.
- Rosenman RH (1993): Relationships of neurogenic and psychological factors to the regulation and variability of serum lipids. *Stress Medicine* 9:133-140.
- Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Strauss R, Wurm M (1975): Coronary Heart Disease in the Western Collaborative Group Study. *JAMA* 233:872-877.
- Rosenman RH, Friedman M (1961): Association of Specific Behavior Pattern in Women with Blood and Cardiovascular Findings. *Circulation* 24:1173-1184.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J (1999): Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation* 99:2192-2217.
- Sandercock P (2001): Statins for stroke prevention? *Lancet* 357:1548-1549.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1984a): Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 81:6174-6177.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1984b): Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology* 114:287-292.
- Selye H (1973): The evolution of the stress concept. *American Science* 61:692.
- Selye H (1955): Stress and disease. *Science* 122:625.
- Selye H (1950): Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal* 4667:1383-1392.
- Sgouraki E, Tsopanakis A, Tsopanakis C (2001): Acute exercise: response of HDL-C, LDL-C lipoproteins and HDL-C subfractions levels in selected sport disciplines. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 41:386-391.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 59 (Suppl 20):22-57.
- Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S (2000): Serum cholesterol levels and panic symptoms in patients with panic disorder: a preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 58:167-170.
- Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S (1998): Frequency distribution of serum cholesterol levels in patients with panic disorder: comparison with normal controls. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 52:601-604.
- Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S (1996): Effect of pharmacotherapy on serum cholesterol levels in patients with panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 93:164-167.
- Shively CA, Clarkson TB, Kaplan J (1989): Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis* 77:69-76.
- Siegmán AW, Townsend ST, Civelek AC, Blumenthal RS (2000): Antagonistic Behavior, Dominance, Hostility, and Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine* 62:248-257.
- Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Myers MM, Gorman JM (1999): Cardiac Autonomic Control Buffers Blood Pressure Variability Responses to Challenge: A Psychophysiologic Model of Coronary Artery Disease. *Psychosomatic Medicine* 61:58-68.

- Sluiter JK, Beek AJvd, Frings-Dreesen MHW (1998): Work stress and recovery measured by urinary catecholamines and cortisol excretion in long distance coach drivers. *Occupational Environmental Medicine* 55:407-413.
- Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G (1992): Plasma cholesterol concentrations and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 267:70-76.
- Spratt KA (2004): Reducing the Risk of Coronary Heart Disease via Lipid Reduction. *Journal of the American Osteopathic Association* 104:9-13.
- Starzec JJ, Berger DF, Hesse R (1983): Effects of stress and exercise on plasma corticosterone, plasma cholesterol, and aortic cholesterol levels in rats. *Psychosomatic Medicine* 45:219-226.
- Starzec JJ, Berger DF, Mason EB, DeVito W, Corso C (1981): The effects of differential psychological stress and infantile handling on plasma triglycerid and aortic cholesterol levels in rats. *Psychosomatic Medicine* 43:509-518.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2004): Todesursachenstatistik. Sterbefälle nach den zehn häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht. Statistisches Bundesamt Deutschland.
- Stein EA (2003): The power of statins: aggressive lipid lowering. *Clinical Cardiology* 26 (Suppl 3):25-31.
- Step toe A (1991): Invited review. The links between stress and illness. *Journal of Psychosomatic Research* 35:633-644.
- Step toe A (1987): The assessment of sympathetic nervous function in human stress research. *Journal of Psychosomatic Research* 31:141-152.
- Stoney CM, Niaura R, Bausserman L, Matacin M (1999): Lipid reactivity to stress: Comparison of chronic and acute stress responses in middle-aged airline pilots. *Health Psychology* 18:241-250.
- Stoney CM, Niaura R, Bausserman L (1997): Temporal stability of lipid response to acute psychological stress in middle-aged men. *Psychophysiology* 34:285-291.
- Stoney CM, Matthews KA, McDonald RH, Johnson CA (1988): Sex differences in lipid, lipoprotein, cardiovascular, and neuroendocrine responses to acute stress. *Psychophysiology* 25:645-656.
- Suarez EC, Bates MP, Harralson TL (1998): The relation of hostility to lipids and lipoproteins in women: evidence for the role of antagonistic hostility. *Annals of Behavioral Medicine* 20:59-63.
- Suarez EC, Williams RB, Kuhn CM, Zimmerman BS, Schanberg SM (1991): Biobehavioral basis of coronary-prone behavior in middle-aged men. Part II. Serum cholesterol, the Type A behavior pattern, and hostility as interactive modulators of physiological reactivity. *Psychosomatic Medicine* 53:528-537.
- Summers KM, Harrison GA, Hume DA, Palmer CD (1983): Urinary hormone levels: a population study of associations between steroid and catecholamine excretion rates. *Annals of Human Biology* 10:99-110.
- Tancer ME, Stein MB, Moul DE, Uhde TW (1990): Normal serum cholesterol in panic disorder. *Biological Psychiatry* 27:99-101.
- Targum SD (1992): Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 17:453-458.
- Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA (2003): The 20-item Toronto Alexithymia Scale - IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *Journal of Psychosomatic Research* 55:277-283.
- Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA (1991): The Alexithymia Construct - a potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics* 32:153-164.
- Thorgerirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, et al (2003): Anxiety with Panic Disorder Linked to Chromosome 9q in Iceland. *American Journal of Human Genetics* 72:1221-1230.

- Tonkin AM, Ryan EW (1999): Prevention of mortality from coronary heart disease with pravastatin. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 53:405-408.
- Tran ZV, Weltman A (1985): Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. *JAMA* 254:919-924.
- Uhde TW, Joffe RT, Jimerson DC, Post RM (1988): Normal urinary free cortisol and plasma MHPG in Panic Disorder: Clinical and theoretical implications. *Biological Psychiatry* 23:575-585.
- Veltman DJ, Zijderfeld GAv, Dyck Rv, Bakker A (1998): Predictability, controllability, and fear symptoms of anxiety in epinephrine-induced panic. *Biological Psychiatry* 44:1017-1026.
- Villacres EC, Hollifield M, Katon WJ, Wilkinson CW, Veith RC (1987): Sympathetic nervous system activity in Panic Disorder: Clinical and theoretical implications. *Psychiatry Research* 21:313-321.
- Vitaliano PP, Scanlan JM, Zhang J, Savage MV, Hirsch IB, Siegler IC (2002): A Path Model of Chronic Stress, the Metabolic Syndrome, and Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine* 64:418-435.
- Vogele C (1998): Serum lipid concentrations, hostility and cardiovascular reactions during mental stress. *International Journal of Psychophysiology* 28:167-179.
- Vrijkotte TGM, Doornen LJPv, Geus EJCd (1999): Work Stress and Metabolic and Hemostatic Risk Factors. *Psychosomatic Medicine* 61:796-805.
- Walsh JM, Pignone M (2004): Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 291:2243-2252.
- Weiner H (1992): *Perturbing the Organism. The Biology of Stressful Experience*. Chicago and London. The University of Chicago Press.
- Weissman MM, Fyer AJ, Haghghi F, et al (2000): Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage evidence. *American Journal of Medical Genetics* 96:24-35.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al (1997): The cross-national epidemiology of panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 54:305-309.
- Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, Greenwald S, Kahn JP (1990): Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey. *The American Journal of Psychiatry* 147:1504-1508.
- Wilkinson DJC, Thompson JM, Lambert GW, et al (1998): Sympathetic Activity in Patients With Panic Disorder at Rest, Under Laboratory Mental Stress, and During Panic Attacks. *Archives of General Psychiatry* 55:511-520.
- Williams KJ, Vita JA, Manuck SB, Selwyn AP, Kaplan JR (1991): Psychological factors impair vascular responses of coronary arteries. *Circulation* 84:2146-2153.
- Wolf S, McCabe WR, Yamamoto J, Adsett CA, Schottstaedt WW (1962): Changes in serum lipids in relation to emotional stress during rigid control of diet and exercise. *Circulation* 26:379-387.
- Yee HS, Fong NT (1998): Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Annals of Pharmacotherapy* 32:1030-1043.
- Yehuda R, Southwick S, Giller EL, Ma X, Mason JW (1992): Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *Journal of Nervous and Mental Disease* 180:321-325.
- Yeragani VK, Mallavarapu M, Radhakrishna RK, Tancer M, Uhde T (2004): Linear and nonlinear measures of blood pressure variability: increased chaos of blood pressure time series in patients with panic disorder. *Depression and Anxiety* 19:85-95.



- Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D (1990a): Increased serum total cholesterol to HDL-cholesterol ratio after imipramine. *Psychiatry Research* 32:207-209.
- Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Sherwood P (1990b): Risk factors for cardiovascular illness in panic disorder patients. *Neuropsychobiology* 23:134-139.
- Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C (1989): Imipramine treatment and increased serum cholesterol levels. *Canadian Journal of Psychiatry* 34:845.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al (2004): Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952.

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt denjenigen, die mir in den verschiedenen Phasen der Arbeit an dieser Dissertation zur Seite standen oder geholfen haben. Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Helmut Peter, der mich mit seiner fachlichen Kompetenz begleitet hat. Laurens Kils-Hütten übernahm mit großer Freundlichkeit einen Teil der diagnostischen Arbeit. Den Mitarbeitern der verhaltenstherapeutischen Ambulanz in Hamburg danke ich für Ihre Diskussionsfreude. Für ihre Hilfsbereitschaft bei den Überlegungen zur statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Gabi Valerius und Bernd Feige aus Freiburg. Dank gilt den Patienten, die bereit waren an dieser Studie teilzunehmen.

Mein besonderer Dank sei den Menschen ausgesprochen, die mit Geduld, Zuneigung und tatkräftiger Hilfe die Zeit der Promotion mit mir durchgestanden haben. Dies sind Christine Carl, Marie-Pierre Huster, meine Schwester und meine Mutter. An meinen Vater denke ich mit Dankbarkeit.

## 9 Lebenslauf

|              |   |
|--------------|---|
| Seit 10/2004 | Assistenzärztin an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Freiburg.                      |
| 09/2004      | Ärztin im Praktikum an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Freiburg.                  |
| 06/2004      | 3. Staatsexamen in Hamburg.   |
| 2003 – 2004  | Praktisches Jahr in Paris und Hamburg.  |
| 2001 – 2004  | Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg.  |
| 2000 – 2001  | Studium der Humanmedizin an der Universität Padua in Italien.<br>Erasmus - Stipendium der Universität Tübingen. |
| 1997 - 2000  | Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen.   |
| Seit 1997    | Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes.  |
| 1996 – 1997  | Studium der Philosophie und der Vergleichenden Literaturwissenschaft an der Universität Tübingen.               |
| 1995 – 1996  | Studium generale am Leibniz Kolleg in Tübingen.   |
| 1986 - 1995  | Schülerin am Helfensteingymnasium in Geislingen und Abschluss mit dem Abitur.                                   |
| 1983 - 1986  | Schülerin an der Tegelbergschule in Geislingen.   |
| 1982 – 1983  | Schülerin an der Grundschule in Heilbronn Frankenbach.  |
| 21.10.1975   | Geboren in Heilbronn als Tochter von Sigrid Matthies, geb. Grebe und Dr. med. Wilhelm Matthies.                 |

## 10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von 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 weiteren Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....