

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

DISSERTATION

**Untersuchung der Mismatch-Negativität (MMN)  
bei Patienten mit Panikstörung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Nicole Mária Alice Tänzer  
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Rentzsch J<sup>1</sup>, Thoma L<sup>1</sup>, Gaudlitz K, Tänzer N, Gallinat J, Kathmann N, Ströhle A, Plag J. Reduced Sensitivity to Non-Fear-Related Stimulus Changes in Panic Disorder. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):31-7. doi: 10.1159/000498867. Epub 2019 Apr 4.

---

<sup>1</sup> geteilte Erstautorenschaft.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Einheiten.....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abstrakt .....	VIII
Abstract .....	X
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Rahmen.....</b>	<b>3</b>
2.1 Vom Symptom zur Diagnose der Panikstörung.....	3
2.2 Vorstellung der Klassifizierungssysteme ICD-10 und DSM-5.....	5
2.3 Panikstörung .....	6
2.3.1 Definition der Panikstörung nach ICD-10.....	6
2.3.2 Definition der Panikstörung nach DSM-5 .....	8
2.3.3 Klassifizierung der Panikstörung nach DSM-5 im Vergleich mit der ICD-10 .....	10
2.4 Epidemiologie und Verlauf der Panikstörung.....	11
2.5 Ätiopathogenese und Störungskonzepte der Panikstörung.....	12
2.6 Therapie der Panikstörung .....	18
2.7 Kognitive Dysfunktion bei der Panikstörung .....	20
2.8 Grundlagen des Elektroenzephalogramms.....	20
2.9 Ereigniskorrelierte Potenziale .....	21
2.10 Mismatch-Negativität .....	23
2.11 MMN bei der Panikstörung .....	25
2.12 Forschungsfragen und Hypothesen.....	29
<b>3 Methoden.....</b>	<b>31</b>
3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer und Testverfahren.....	31
3.2 Hörstimulation .....	32
3.3 Elektroenzephalografische Daten .....	32
3.4 Statistische Analyse .....	35
3.5 Verwendete psychologische Fragebögen.....	36
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>

---

<b>5 Diskussion.....</b>	<b>50</b>
5.1 Ergebnisse der vorliegenden Studie im Kontext der Vorbefunde.....	50
5.2 Interpretation der Ergebnisse .....	52
5.3 Zusammenfassung und Fazit.....	55
Literaturverzeichnis.....	XII
Eidesstattliche Versicherung .....	XXIII
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	XXIV
Lebenslauf .....	XXV
Publikationsliste .....	XXVII
Danksagung .....	XXVIII

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin, auch Serotonin
ACCN2	englisch: Amiloride-Sensitive Cation Channel 2 deutsch: amiloridempfindlicher Kationkanal-2
AEP	Akustisch Evoziertes Potenzial
ANCOVA	englisch: Analysis of Covariance deutsch: Kovarianzanalyse
ANOVA	englisch: Analysis of Variance deutsch: Varianzanalyse
APA	englisch: American Psychological Association
BAI	englisch: Beck Anxiety Inventory deutsch: Beck-Angst-Inventar
BDI-II	englisch: Beck's Depression Inventory-II deutsch: Beck-Depressionsinventar-II
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	englisch: Chronic Obstructive Pulmonary Disease deutsch: chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CT	Computertomographie
DSM-5	englisch: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 <sup>th</sup> Edition deutsch: Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 5. Auflage
DSM-IV	englisch: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 <sup>th</sup> Edition deutsch: Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, 4. Auflage
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
EOG	Elektrooculogramm
EPSP	Exzitatorisch postsynaptisches Potenzial
fT3	Triiodthyronin
fT4	Thyroxin
GABA	englisch: Gamma-Aminobutyric Acid deutsch: $\gamma$ -Aminobuttersäure
GAS	Generalisierte Angststörung
Gnd	englisch: Ground Electrode deutsch: Erdungselektrode

---

HAM-A	englisch: Hamilton Anxiety Rating Scale deutsch: Hamilton-Angstskala
HAMD-17	englisch: Hamilton Rating Scale for Depression-17 deutsch: Hamilton-Depressionskala-17
ICD	englisch: International Classification of Diseases deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IPSP	Inhibitorisch postsynaptisches Potenzial
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
M	Mittelwert
M. I. N. I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
M. Parkinson	Morbus Parkinson
M. Wilson	Morbus Wilson
MANCOVA	englisch: Multivariate Analysis of Covariance deutsch: Multivariate Kovarianzanalyse
MMN	englisch: Mismatch Negativity deutsch: Mismatch-Negativität
MRT	Magnetresonanztomographie
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
Ref	Referenzelektrode
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensibel evoziertes Potential
SPECT	englisch: Single Photon Computed Tomography deutsch: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPL	englisch: Sound Pressure Level deutsch: Schalldruckpegel
SSNRI	englisch: Selective Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor deutsch: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	englisch: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor deutsch: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
VEP	Visuell evoziertes Potential
WHO	englisch: World Health Organization deutsch: Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## Einheiten

**dB** Dezibel

**k $\Omega$**  Kiloohm

**%** Prozent

**$\mu$ V** Mikrovolt

**ms** Millisekunde



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	„Teufelskreis der Angst“ .....	13
Abbildung 2:	Das psychophysiologische Modell .....	15
Abbildung 3:	Zwei-Faktoren-Theorie nach Mowrer am Beispiel der Panikstörung .....	16
Abbildung 4:	Elektrodenschema, das in den EEG-Untersuchungen verwendet wurde.....	35
Abbildung 5:	Darstellung des Verhältnisses der Geschlechterverteilung zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe.....	40
Abbildung 6:	Darstellung der ausgewerteten psychologischen Fragebögen .....	41
Abbildung 7:	Frequenz und Dauer des Differenzpotenzials der Probanden an der Cz- und der Fz-Elektrode .....	43
Abbildung 8:	Frequenz und Dauer des Differenzpotenzials der Patienten an der Cz- und der Fz-Elektrode .....	44
Abbildung 9:	Standardtöne und beide Devianzenstimuli der Probanden an der Cz- und der Fz-Elektrode .....	45
Abbildung 10:	Standardtöne und beide Devianzenstimuli der Patienten an der Cz- und der Fz-Elektrode.....	46
Abbildung 11:	Topografische Karten der Spannungsverteilung über dem Skalp für die Dauer-MMN im Zeitbereich von 170–270 ms bei den Patienten und den gesunden Kontrollen .....	47
Abbildung 12:	Topografische Karten der Spannungsverteilung über dem Skalp für die Frequenz-MMN im Zeitbereich von 110–240 ms bei den Patienten und den gesunden Kontrollen .....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Exemplarische Differenzialdiagnosen aus dem Bereich der psychischen Erkrankungen.....	5
Tabelle 2:	Ausgewählte Beispiele für Differenzialdiagnosen aus dem somatischen Formenkreis .....	5
Tabelle 3:	Klassifikation der Angsterkrankungen in der ICD-10 und im DSM-5.....	10
Tabelle 4:	Darstellung der möglichen Risikofaktoren für die Entstehung einer Panikstörung .....	12
Tabelle 5:	Darstellung der M. I. N. I.-Module und der Zeitkriterien.....	38
Tabelle 6:	Demografische Merkmale der Stichprobe .....	40
Tabelle 7:	Klinische Merkmale der Stichprobe .....	41
Tabelle 8:	MMN-Latenz an der Cz- und der Fz-Elektrode.....	42
Tabelle 9:	MMN-Amplitude an der Cz- und der Fz-Elektrode .....	42

## Abstrakt

Bei Patienten mit Panikstörung findet man Hinweise auf Störungen der kognitiven Verarbeitung von Reizen. Betroffene weisen eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich eigener körperlicher Veränderungen sowie reduzierte kognitive Ressourcen auf. Diese zeigt sich insbesondere in Form eines Fokus auf primär nicht-angstinduzierende Stimuli in einem stimulusreichen Umfeld, da die Patienten auf vermeintlich angstbezogene Reize fokussieren. Vor diesem Hintergrund existieren gegenwärtig nur wenige Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die defizitäre kognitive Verarbeitung bei Patienten mit Panikstörung mit einer reduzierten Mismatch-Negativität (MMN) korreliert. Bei der MMN handelt es sich um eine Komponente der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP), die durch Stimulusabweichung bei repetitiver auditorischer Stimulation ausgelöst wird. Studien weisen darauf hin, dass die MMN ein Korrelat von präattentiven Vorgängen ist.

Im Rahmen der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie wurden 77 Studienteilnehmer (35 Patienten mit Panikstörung, 42 gesunde Probanden) hinsichtlich der MMN untersucht. Die MMN wurde mit Hilfe eines Odball-Paradigmas untersucht, in dem abweichende Stimuli für Tonhöhe und Tonlänge verwendet wurden.

Patienten mit Panikstörung wiesen im Vergleich zu der gesunden Probandengruppe eine reduzierte MMN auf. Die in der Dauer devianten Stimuli unterschieden sich hinsichtlich der Amplitude signifikant zwischen den Gruppen. Darüber hinaus zeigte sich weder ein signifikanter Gruppenunterschied für die MMN-Latenz noch für die MMN-Frequenz.

Die Hypothese, dass bei Patienten mit Panikstörung Defizite der sensorischen Informationsverarbeitung vorliegen, konnte durch die elektrophysiologischen Daten gestützt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten weniger Aufmerksamkeit auf neutrale Umgebungsreize richten, da möglicherweise die Konzentration auf Körpersymptome erhöht ist.

Der signifikante Gruppenunterschied in der MMN-Amplitude der Devianzen (Dauer) ist ein Erklärungsansatz für die Annahme einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber nicht angstbedingten Reizänderungen bei Patienten mit Panikstörung. Die Ergebnisse sprechen für eine reduzierte Informationsverarbeitung der neutralen Umgebungsreize.

Der fehlende Gruppenunterschied für die MMN-Frequenz und die gleichzeitige Schalldauerabweichung liefern Hinweise darauf, dass die kognitiven Defizite eine komplexe Störung repräsentieren, die mehrere Hirnareale umfasst. Im Gegensatz dazu scheint es bei der Beteiligung bei möglichen Frequenzabweichungen um primär auditorische Netzwerke zu handeln.

Auch die Annahme, dass die Verarbeitung von Schalldauerabweichungen stärker beeinflusst wird und diese sensitiver auf Gruppendifferenzen reagieren als Schallfrequenzabweichungen sollte in Betracht gezogen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten auf eine gestörte Signal-Rausch-Diskriminierung bei der Panikstörung hin. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Patienten teilweise nicht korrekt zwischen relevanten und irrelevanten Reizen unterscheiden können, was letztendlich die Entstehung und Aufrechterhaltung der Panikstörung begünstigen könnte. Die Ergebnisse zeigen ferner, dass Diskriminationslernen in der Therapie der Panikstörung eine Therapieoption sein könnte.

## Abstract

In panic disorder, there is evidence of disturbances in the cognitive processing of stimuli. Affected persons often show increased attention to their own physical changes combined with reduced cognitive function. This is particularly evident when focusing on primarily non-anxiety-induced stimuli in a stimulus-rich environment, as these patients concentrate on supposedly anxiety-related stimuli. There are only a few studies addressing the question of whether the deficit in cognitive processing in patients with panic disorder correlates with reduced mismatch negativity (MMN). Mismatch negativity is a component of event-related potentials (ERP) which are triggered by stimulus deviation during repetitive auditory stimulation. Studies indicate that the MMN correlates to preattentive processes in particular.

In the present trial, 77 participants (35 patients with panic disorder, 42 healthy subjects) were examined with regard to the MMN. The MMN was tested using an oddball paradigm in which different stimuli were used for pitch and tone length. Patients with panic disorder showed a reduced MMN compared to the healthy group of subjects. The stimuli deviating in tone length differed significantly in amplitude between the groups.

Furthermore, there was no significant difference in MMN latency or MMN frequency between the groups. The view that patients with panic disorder have deficits when processing sensory information could be supported by the electrophysiological data. The results show that patients pay less attention to neutral environmental stimuli, as the concentration on body symptoms may be increased.

The significant group difference in the MMN amplitude of the deviants (duration) is an explanatory approach for the assumption of a reduced sensitivity to non-anxiety-related stimulus changes in patients with panic disorder. The results suggest a reduced information processing of neutral stimuli.

The missing group difference for MMN frequency and the simultaneous sound duration deviation provide evidence that the cognitive deficits are a complex disorder involving several brain areas. In contrast, the involvement in possible frequency deviations appears to be primarily auditory networks.

Also, the assumption that the processing of sound duration deviations is more strongly influenced and that they react more sensitively to group differences than sound frequency deviations should be considered. The present study supports the assumption that patients are unable to distinguish

correctly between relevant and irrelevant stimuli. This indicates a disturbed signal-to-noise discrimination, which ultimately supports the development and maintenance of panic disorder as a clinical condition. The results show that learning to discriminate could be a therapeutic option in panic disorder.

# 1 Einleitung

In den vergangenen Jahren hat die Durchführung von neurophysiologischen Studien zur Untersuchung von psychiatrischen Erkrankungen zugenommen. Hintergrund dieser Entwicklung ist das Bestreben nach einem besseren Verständnis für die Entstehung, dem klinischen Verlauf und der Behandlung sowie der Identifizierung von krankheitsspezifischen Merkmalen.

Hierbei spielt die Untersuchung der Mismatch-Negativität (englisch: Mismatch Negativity [MMN]) eine zunehmende Rolle. Bei der MMN handelt es sich um ein frühes negatives ereigniskorreliertes Potenzial (EKP), das durch die Präsentation eines in einer Abfolge von Standardstimuli abweichenden Reizes entsteht. Die Abweichung des Stimulus kann sich auf unterschiedliche Ebenen wie bspw. Dauer, Frequenz, Lautstärke oder Lokalisation beziehen (1).

In der Schizophrenie-Forschung gilt der Befund einer reduzierten MMN-Amplitude als stabil und gut untersucht (2, 3) und wird als Indikator für eine Fehlfunktion der präattentiven Reizerkennung gewertet (4). Im Gegensatz hierzu weist die Datenlage der MMN zur Panikstörung inkonsistente Befunde auf. Neben der vorliegenden Studie beschäftigen sich die vier Forschungsgruppen von Li et al. (5), Chang et al. (6), Tang et al. (7) und Zheng et al. (8) mit der Untersuchung der MMN bei Patienten mit Panikstörung. Der Stichprobenumfang der zu vergleichenden Arbeiten ist mit einer Patientenzahl von jeweils nicht mehr als 15 Personen gering. Zudem verwenden die zu vergleichenden Studien unterschiedliche Paradigmen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der MMN an einer größeren Gruppe von Patienten mit Panikstörung und unter Verwendung eines in der klinischen Forschung etablierten Paradigma. Ziel der Arbeit ist es, einen Einblick zu gewinnen, wie sich die MMN in einer größeren Patientengruppe verhält und herauszufinden, wie mögliche Unterschiede zwischen den Patienten und der gesunden Kontrollgruppe zu erklären sind. Die hieraus abgeleitete Forschungsfrage beinhaltet die Überlegung, ob und in welcher Form der Nachweis einer beeinträchtigten Informationsverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung gelingt. Folgende Hypothesen sollen überprüft werden: 1. In der Patientengruppe ist eine reduzierte MMN-Amplitude zu beobachten. 2. Die in der Tonhöhe (Frequenz) abweichenden Stimuli weisen in der Patientengruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. 3. Hinsichtlich der Latenz findet sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Zur Überprüfung der Überlegungen wird für die Untersuchung der MMN das in der klinischen Forschung gut etablierte Odball-Paradigma verwendet. Um die Validität der Ergebnisse zu verbessern, wurde eine Stichprobe gewählt, die eine Patientenzahl von 35 Personen und eine Probandenzahl von 42 Personen in der Kontrollgruppe umfasste. Die Ergebnisse dieser Studie sind für weitere Forschungen bedeutsam, um die MMN als festes Merkmal bei der Panikstörung zu etablieren sowie gegebenenfalls neue Optionen zur Therapieoptimierung in der Behandlung bei Patienten mit Panikstörung aufzuzeigen.



## 2 Theoretischer Rahmen

### 2.1 Vom Symptom zur Diagnose der Panikstörung

Bei dem Wort ‚Angst‘ handelt es sich um ein Lehnwort, das mit dem lateinischen Begriff ‚angustus‘ in Verwandtschaft steht und mit ‚eng‘ übersetzt wird (9). Es beschreibt eine Grundemotion, die in erster Linie als beklemmend und unangenehm empfunden wird. Als evolutionär determinierte primäre Schutz- und Warnfunktion erfüllt diese Empfindung jedoch in Gefahrensituationen eine bedeutende Rolle, in dem sie eine Aktivierung der Körperfunktionen auslöst, die für eine Kampf- oder Fluchtreaktion notwendig sind.

Neuropsychologisch wird zwischen einer Zustandsangst (State Anxiety) und der Angst als Eigenschaft (Trait Anxiety) unterschieden (10). Als State Anxiety wird ein temporärer Gefühlszustand als Antwort auf eine objektive Gefahrensituation definiert (11). Im Gegensatz hierzu beschreibt die Trait Anxiety den Umstand, dass Reaktionen auf subjektiv als bedrohlich empfundene Situationen im Sinne eines Persönlichkeitsmerkmals zu werten sind (11). Wenn die Angst jedoch nicht mit tatsächlichen Gefahrensituationen assoziiert ist oder in ihrer Ausprägung in einem Missverhältnis zu der objektiven Gefahr steht und zu einer psychosozialen Belastung oder Beeinträchtigung führt, wird diese als pathologisch eingeordnet und als Angststörung bezeichnet (12, 13).

Die Panikstörung (F41.0, episodisch paroxysmale Angst) zählt nach der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* (englisch: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [ICD]) (14) neben der Generalisierten Angststörung (F41.1), dem gemeinsamen Auftreten von Angst und einer depressiven Störung (F41.2), anderen gemischten Angststörungen (F41.3), anderen spezifischen Angststörungen (F41.8) und der nicht näher bezeichneten Angststörung (F41.9) zur Gruppe der ‚anderen Angststörungen‘.

In der ICD-10 Kapitel V (F) (14) bilden folgende Diagnosen die ‚phobischen Störungen‘: F40.0 Agoraphobie, F40.00 Agoraphobie ohne Angabe einer Panikstörung, F40.01 Agoraphobie mit Panikstörung, F40.1 soziale Phobien, F40.2 spezifische (isolierte) Phobien, F40.8 sonstige phobische Störungen und F40.9 phobische Störung, nicht näher bezeichnet.

Die Panikstörung zeichnet sich durch wiederholt auftretende plötzliche Panikattacken aus. Auf körperlicher Ebene verspüren die Patienten während einer Panikattacke häufig Herzklopfen, vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Zittern, thorakale Beschwerden, Übelkeit, Parästhesien und das Gefühl, schlecht Luft zu bekommen (13–15). Zu den psychischen Symptomen werden u. a. ein Unsicherheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel, Depersonalisations- und Derealisationserleben sowie Todesangst gezählt (14, 15). In der Primärversorgung stellen sich die Betroffenen mit kardialen, pulmonalen, neurologischen oder gastrointestinalen Symptomen vor und berichten meist nicht über ein Angsterleben als solches, was die Gefahr einer Fehldiagnose birgt (16).

Zur Vollständigkeit der Diagnosestellung und zum Ausschluss einer organischen Genese der Symptomatik sollten eine fundierte Anamnese und eine körperliche Untersuchung mit Erstellung eines Blutbildes (insbesondere Kontrolle der Laborparameter Glucose, Elektrolythaushalt, TSH [Thyreoidea-stimulierendes Hormon], ft3 [Triiodthyronin] und ft4 [Thyroxin]) durchgeführt werden (16).

Relevante Differenzialdiagnosen der Panikstörung sind eine Schilddrüsendysfunktion, Herzrhythmusstörungen oder eine Epilepsie (16). Empfohlen wird zudem eine elektrokardiografische Untersuchung (Elektrokardiogramm [EKG]) zum Ausschluss etwaiger Herzrhythmusstörungen. Bei begründetem klinischem Verdacht sind zudem eine Überprüfung der Lungenfunktion, ggf. eine elektroenzephalografische Untersuchung (Elektroenzephalogramm [EEG]) und kraniale Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig (16).

Vor Diagnosestellung einer Panikstörung sollten bei einer bestehenden Dauermedikation medikamentöse Nebenwirkungen und pharmakologische Interaktionen berücksichtigt werden. Ein möglicher Rebound-Effekt nach Einnahme von psychotropen Substanzen und Fehldosierungen von Kardiaka, Antihypertensiva und Schilddrüsenpräparaten gehört ebenfalls zu den Ausschlussdiagnosen.

Tabelle 1 zeigt die möglichen psychiatrischen Krankheitsbilder, die zu den Differenzialdiagnosen einer Angststörung zählen und die vor der Diagnosestellung einer Panikstörung ausgeschlossen werden sollten (16).

Tabelle 1: Exemplarische Differenzialdiagnosen aus dem Bereich der psychischen Erkrankungen

<b>Differenzialdiagnosen – psychische Erkrankungen</b>		
<b>affektive Störungen</b>	<b>Zwangsspektrumstörungen</b>	<b>Suchterkrankungen</b>
depressive Störungen	Zwangsstörungen	Alkoholabhängigkeit
dysthymische Störungen	Verhaltenssüchte	Drogenabhängigkeit
bipolare Störungen	hypochondrische Störungen	Medikamentenabusus

Quelle: eigene Darstellung nach Bandelow et al. (16)

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die somatischen Erkrankungsbilder, die vor der Diagnosestellung einer Panikstörung differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden sollten (16).

Tabelle 2: Ausgewählte Beispiele für Differenzialdiagnosen aus dem somatischen Formenkreis

<b>Differenzialdiagnosen – somatische Erkrankungen</b>				
<b>kardiale Ursachen</b>	<b>pulmonale Erkrankungen</b>	<b>metabolische Ursachen</b>	<b>endokrine Ursachen</b>	<b>neurologische Erkrankungen</b>
Herzinsuffizienz	Lungenembolie	Hypoglykämie	Hyperthyreose	Epilepsie
Arrhythmien	Pneumothorax	Hypokaliämie	Hypothyreose	Migräne
Angina Pectoris	Asthma bronchiale	Hyperkaliämie	Cushing-Syndrom	Migraine accompagnée
Myokardinfarkt	COPD	Hypokalzämie	Insulinom	M. Parkinson
Synkopen	Lungenödem		Porphyrie	M. Wilson
			Karzinoid-Syndrom	Demenz
			Phäochromozytom	zerebrale Neoplasien

COPD = englisch: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, deutsch: chronisch obstruktive Lungenerkrankung;  
M. Wilson = Morbus Wilson; M. Parkinson = Morbus Parkinson

Quelle: eigene Darstellung nach Bandelow et al. (16)

## 2.2 Vorstellung der Klassifizierungssysteme ICD-10 und DSM-5

Gegenwärtig bestehen für die Kategorisierung psychischer Erkrankungen international zwei maßgebliche Klassifikationssysteme. Für die Einteilung im deutschen Gesundheitswesen ist das fünfte Kapitel der ICD-10 maßgeblich. Die ICD wird von der World Health Organization (WHO) herausgegeben. Die aktuell gültige Ausgabe stellt die zehnte Revision der ICD, die ICD-10, dar. Im Juni 2018 wurde allerdings bereits die ICD-11 verabschiedet, die nach aktueller Planung ab dem Jahr 2022 international Gültigkeit besitzen soll.

Als DSM-5 (17) wird die aktuelle fünfte Revision des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM, englisch für *Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen*) bezeichnet. Das DSM-5 stellt das anerkannte und etablierte Klassifikationssystem für psychische Erkrankungen in den USA dar. Es wird von der American Psychiatric Association (APA) veröffentlicht und erschien im Jahr 2013. Basierend auf der Beschreibung von Symptomen und der Krankheitsentwicklung erfolgt die Einteilung der psychischen Erkrankungen in diagnostische Kategorien. Obwohl dieses Klassifikationssystem im deutschen Sprachraum nicht zur Codierung von Diagnosen verwendet wird, konnte sich das DSM-5 u. a. aufgrund der Kriterienbeschreibung und zahlreicher Anmerkungen in Bezug auf die jeweiligen Syndrome in der internationalen Forschung etablieren (18). Beide Klassifizierungssysteme stellen weitgehend die gleichen Erkrankungsbilder dar und stimmen ebenfalls überwiegend in der Vergabe der diagnostischen Merkmale überein (14, 15, 17).

Die Einteilung der Störungsbilder ist durch den sog. kategorialen Ansatz gekennzeichnet. Hierbei werden die einzelnen Erkrankungen klar definiert und abgegrenzt. Zur Diagnosestellung müssen die aufgestellten Kriterien erfüllt sein. Da sich in der Klinik jedoch auch häufig zeigt, dass gleiche Symptome trotz unterschiedlicher Erkrankungsbilder vorliegen können und auch Patienten, die an derselben Störung leiden, eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome aufweisen, ist im DSM-5 vereinzelt auch ein dimensionaler Ansatz (Abstufung der Symptomatik) zu finden (19).

## 2.3 Panikstörung

### 2.3.1 Definition der Panikstörung nach ICD-10

Die Panikstörung (F41.0) gehört nach ICD-10 (14) zum Formenkreis ‚F41 andere Angststörungen‘ und wird auch als ‚episodisch paroxysmale Angst‘ bezeichnet. Für die Diagnosestellung der Panikstörung wird das wiederholte Auftreten von nicht vorhersehbaren schweren Panikattacken, die weder auf eine spezifische Situation noch ein spezifisches Objekt bezogen sind, gefordert (15).

Obwohl die Symptome einer Panikattacke bei Patienten unterschiedlich ausgeprägt sind, ist ein plötzlicher Beginn mit Palpitationen, thorakalen Beschwerden, die Furcht zu sterben oder einem Kontrollverlust, diffusem Schwindel, Erstickungsgefühlen, Depersonalisations- und Derealisationserleben typisch. Auch berichten die Patienten häufig von der Furcht, ‚wahnsinnig‘ zu werden.

Die einzelnen Anfälle sind häufig auf wenige Minuten begrenzt und äußern sich in einem Crescendo der psychischen und körperlichen Symptome (14).

Die Diagnose einer Panikstörung darf nach ICD-10 nur vergeben werden, wenn mehrere Panikattacken innerhalb eines Zeitraums von einem Monat auftreten (15). Ferner sollte die Panikstörung nicht als Hauptdiagnose vergeben werden, wenn der Betroffene zu Beginn der Panikattacken an einer depressiven Störung leidet. In diesem Fall ist anzunehmen, dass die Panikattacken sekundär im Rahmen der depressiven Erkrankung entstehen und nicht als eigenständige Diagnose angesehen werden können (14).

In der ICD-10 (14) sind die diagnostischen Kriterien einer Panikstörung wie folgt definiert:

- a) Die wiederholt auftretenden Panikattacken dürfen sich nicht auf eine spezifische Situation oder ein spezifisches Objekt beziehen und müssen spontan auftreten (d.h. die Attacken sind nicht vorhersagbar). Die Symptome sind nicht assoziiert mit besonderer Anstrengung oder verbunden mit gefährlichen oder lebensgefährlichen Situationen.
- b) Eine Panikattacke ist durch folgende Charakteristika gekennzeichnet:
  - Es ist eine einzelne Episode von intensiver Angst oder Unbehagen.
  - Sie beginnt abrupt.
  - Sie erreicht innerhalb weniger Minuten ein Maximum und dauert mindestens einige Minuten.
  - Mindestens vier Symptome der unten angegebenen Liste, davon eins von den Symptomen 1. bis 4., müssen vorliegen:

*Vegetative Symptome:*

1. Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz
2. Schweißausbrüche
3. fein- oder grobschlägiger Tremor
4. Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exikkose)

*Symptome, die Thorax und Abdomen betreffen:*

5. Atembeschwerden
6. Beklemmungsgefühl
7. Thoraxschmerzen und –missempfindungen
8. Nausea oder abdominelle Missempfindungen (z.B. Unruhegefühl im Magen)

*Psychische Symptome:*

9. Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit

10. Gefühl, die Objekte sind unwirklich (Derealisation) oder man selbst ist weit entfernt oder ‚nicht wirklich hier‘ (Depersonalisation)
11. Angst vor Kontrollverlust, verrückt zu werden oder ‚auszuflippen‘
12. Angst zu sterben

*Allgemeine Symptome:*

13. Hitzewallungen oder Kälteschauer
14. Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle

c) Ausschlussvorbehalt:

Die Panikattacken sind nicht Folge einer körperlichen Störung, einer organischen psychischen Störung (F0) oder einer anderen psychischen Störung wie Schizophrenie und verwandten Störungen (F2), einer affektiven Störung (F3) oder einer somatoformen Störung (F45).

Die individuelle Variationsbreite bzgl. Inhalt und Schwere ist so groß, dass zwei Schweregrade – mittelgradig und schwer – mit der fünften Stelle differenziert werden können:

- *F41.00 mittelgradige Panikstörung*: mindestens vier Panikattacken in vier Wochen
- *F41.01 schwere Panikstörung*: mindestens vier Panikattacken pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen

Folgende Faktoren kennzeichnen außerdem eine Panikstörung: das plötzliche Auftreten von mehreren Panikattacken, eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen und das Vorliegen einer antizipatorischen Angst über einen längeren Zeitraum. Differenzialdiagnostisch muss die Panikstörung von Panikattacken im Rahmen einer Phobie oder einer anderen psychischen Erkrankung unterschieden werden (14, 15).

### 2.3.2 Definition der Panikstörung nach DSM-5

Im DSM-5 (17) wird die Panikstörung (300.01) durch wiederholte unerwartete Panikattacken definiert. Bei Panikattacken handelt es sich um plötzlich auftretende wiederkehrende schwere Angstzustände, die innerhalb von wenigen Minuten ihren Höhepunkt erreichen. Eine Panikattacke kann entweder im Ruhezustand oder aus einer ängstlichen Ausgangslage heraus entstehen. Hierbei treten vier oder mehr Symptome der im Folgenden aufgeführten Erscheinungen auf, die im DSM-5 (17) aufgelistet sind:

1. Palpitation, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag
2. Schwitzen

3. Zittern oder Beben
4. Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
5. Erstickungsgefühle
6. Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
7. Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
8. Schwindelgefühl, Unsicherheit, Benommenheit oder das Gefühl, der Ohnmacht nahe zu sein
9. Kälteschauer oder Hitzegefühle
10. Parästhesien im Sinne von Kribbelgefühlen oder Taubheit
11. Derealisations- oder Depersonalisationserleben
12. Angst die Kontrolle zu verlieren oder ‚verrückt zu werden‘
13. Angst zu sterben.

Nach den diagnostischen Leitlinien des DSM-5 (17) zeigt sich bei mindestens einer der Attacken nachfolgend einen Monat lang oder auch länger mindestens eines der Symptome:

- Es besteht eine anhaltende Besorgnis über die kürzlich erlebte intensive Angst oder die Sorge, eine erneute Panikattacke und deren Konsequenzen zu erleiden. Häufig gipfeln die Gedanken im Kontrollverlust, in der Angst, ‚den Verstand zu verlieren‘ oder ‚geisteskrank‘ zu werden (15).
- Nach erlebter Panikattacke ist häufig eine Verhaltensweise zu beobachten, die deutlich von der Norm abweicht und sich in einem Vermeidungsverhalten bezüglich der vermeintlich angstauslösenden Situation äußert (15).

Ferner gehört zu den diagnostischen Kriterien einer Panikstörung nach DSM-5 der Ausschluss einer somatischen Erkrankung (17). Darüber hinaus muss der mögliche Einfluss von Medikamenten, die unter Umständen die Symptome einer Panikattacke erzeugen und verstärken können, ausgeschlossen werden (17). Als letztes Kriterium darf das vom Patienten beklagte Störungsbild keiner anderen psychischen Störung zugeordnet werden (17).

Sowohl in der ICD-10 als auch im DSM-5 stellt die Panikattacke keine psychische Störung dar und kann somit nicht als Diagnose codiert werden (17). Da das Auftreten von Panikattacken zum Erscheinungsbild der Panikstörung gehört, ist deren Vermerk nicht gefordert (17). Treten

Panikattacken jedoch im Zusammenhang mit anderen psychischen Störungen auf, kann dies als sogenannter ‚Specifier‘ im DSM-5 zusätzlich kodiert werden (17).

### 2.3.3 Klassifizierung der Panikstörung nach DSM-5 im Vergleich mit der ICD-10

Eine Neuerung im DSM-5 stellt die Konzipierung der Panikstörung (300.01) und der Agoraphobie (300.22) als zwei getrennte Entitäten dar. Erfüllt der Patient die diagnostischen Kriterien für eine Panikstörung und für eine Agoraphobie, so sind beide Diagnosen zu vergeben (20).

Ferner ist ein Kennzeichen der Panikstörung im DSM-5, dass eine Panikattacke über mindestens einen Monat von der Furcht begleitet sein muss, erneut eine Panikattacke zu erleiden oder die anhaltende Befürchtung vor möglichen Folgen einer Panikattacke. Situationen, die potenzielle Auslöser für eine Panikattacke sein könnten, werden vermieden (17, 19, 20).

Die Kodierung von Panikattacken im Rahmen anderer psychischer Störungen als sogenannter ‚Panic Attack Specifier‘ zur Beurteilung des Schweregrades der jeweiligen Erkrankung stellt ebenfalls eine Neuerung des DSM-5 dar. Im Gegensatz zum DSM-5 ist diese Zusatzcodierung in der ICD-10 ausschließlich phobischen Störungen vorbehalten, während im DSM-5 sämtliche psychische Erkrankungen mit einem ‚Panic Attack Specifier‘ versehen werden können. Laut ICD-10 ist ein bedeutsames Merkmal einer Panikattacke, dass diese spontan und unvorhersehbar auftritt. Im Gegensatz hierzu besteht im DSM-5 die Möglichkeit, den ‚Panic Attack Specifier‘ als ‚unerwartet‘ oder ‚erwartet‘ zu kennzeichnen (19). Tabelle 3 stellt die unterschiedliche Einteilung der Angststörungen in der ICD-10 und im DSM-5 dar (14, 17).

Tabelle 3: Klassifikation der Angsterkrankungen in der ICD-10 und im DSM-5

ICD-10	DSM-5
F40 Phobische Störungen	300 Angststörungen
F40.0 Agoraphobie	
F40.00 Agoraphobie ohne Panikstörung	300.22 Agoraphobie
F40.01 Agoraphobie mit Panikstörung	
F40.1 Soziale Phobien	300.23 Soziale Angststörung (Soziale Phobie)
F40.2 Spezifische (isolierte) Phobien	300.29 Spezifische Phobie
F40.8 Sonstige phobische Störungen	



ICD-10	DSM-5
F40.9 Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	300.00 Angststörungen, nicht näher bezeichnet
F41 Andere Angststörungen	
F41.0 Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)	300.01 Panikstörung
F41.1 Generalisierte Angststörung	300.02 Generalisierte Angststörung
F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt	
F41.3 Andere gemischte Angststörungen	
F41.8 Andere spezifische Angststörungen	
F41.9 Angststörungen, nicht näher bezeichnete	300.00 Angststörungen, nicht näher bezeichnet

Quelle: eigene Darstellung nach Dilling und Freyberger (14), APA (17)

## 2.4 Epidemiologie und Verlauf der Panikstörung

Bei der Panikstörung handelt es sich um eine psychische Erkrankung, die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht (21, 22). In der Praxis wird die Diagnose der Panikstörung im Krankheitsverlauf häufig spät gestellt und es besteht eine medizinische Unterversorgung der Patienten (23).

Die Panikstörung weist eine geschätzte Zwölf-Monatsprävalenz von 2 % und eine Lebenszeitprävalenz von 3–5 % auf (24, 25). Die Erstmanifestation der Panikstörung erfolgt meist zwischen dem 26. und dem 29. Lebensjahr, wobei der Beginn der therapeutischen Intervention durchschnittlich zehn Jahre später erfolgt (26). Häufig zeigt sich in der vierten und fünften Lebensdekade eine Verminderung des Beschwerdebildes (26). Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an einer Panikstörung wie Männer (27, 28).

Unbehandelt zeigt sich oft ein chronischer Verlauf (29). Ein Kennzeichen der Chronifizierung ist ein schubförmiger Verlauf mit beschwerdefreien Episoden (26). Das Risiko, eine weitere Angststörung zu entwickeln („parallele Komorbidität“), ist erhöht (22). Zudem besteht eine hohe Komorbidität mit Substanzmissbrauch und Depressionen (13, 30).

Aufgrund der Inanspruchnahme der medizinischen Gesundheitsleistungen zum Ausschluss etwaiger somatischer Erkrankungen, der Kosten für Psycho- und Pharmakotherapie, der Chronifizierung des Krankheitsverlaufes, häufiger Fehlzeiten am Arbeitsplatz und der hohen Rate an

Komorbiditäten ist die Panikstörung mit erheblichen wirtschaftlichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (31, 32).

## 2.5 Ätiopathogenese und Störungskonzepte der Panikstörung

Es ist zunächst anzumerken, dass gegenwärtig eine Vielzahl von Erklärungsansätzen und Störungsmodellen besteht, die zum Verständnis der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Panikattacke oder der Panikstörung beigetragen haben. Wesentliche Einflüsse stammen von psychologischen, sozialen und neurobiologischen Erklärungsmodellen. In diesem Zusammenhang stehen insbesondere genetische, neuroanatomische und psychosoziale Konzepte zur Verfügung. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die Ätiologie der Panikstörung durch ein komplexes Wechselspiel zahlreicher Faktoren geprägt ist (33). In Tabelle 4 findet sich ein Überblick über begünstigende Faktoren für die Entstehung einer Panikstörung (34–37).

Tabelle 4: Darstellung der möglichen Risikofaktoren für die Entstehung einer Panikstörung

<b>Risikofaktoren</b>		
<b>biologische Faktoren</b>	<b>soziodemografische Faktoren</b>	<b>kognitive und entwicklungspsychologische Faktoren</b>
genetische Prädisposition	empathieloser und kontrollierender Erziehungsstil der Eltern	erhöhte Angstsensitivität
Dysbalance der serotonergen und noradrenergen Transmittersysteme	psychiatrische und somatische Komorbiditäten	Tendenz zur Flucht und Vermeidung in angstauslösenden Situationen
erhöhte Sensitivität für Kohlenstoffdioxid (CO <sub>2</sub> )	traumatische Erfahrungen in der Kindheit	verminderte wahrgenommene Kontrolle über angstauslösende Reize („perceived control“)
Hyperaktivität der Amygdala bei erniedrigter präfrontal-kortikaler Aktivität	belastende Lebensereignisse	defizitärer Umgang in angstbesetzten Situationen
	weibliches Geschlecht	Neurotizismus
	niedriger ökonomischer Status	
	niedriger Bildungsstand	

Quelle: eigene Darstellung nach Domschke (34), Ohi et al. (35), Kuba et al. (36), Kapfhammer (37)

## Kognitiv-behaviorale Theorie

Das kognitive Modell nach Clark erweist sich als ein etabliertes Erkrankungsmodell, das einen Circulus vitiosus von Angst beschreibt. Hierbei spielen dysfunktionale Bewertungen eine zentrale Rolle. Im Vordergrund steht die gerichtete Wahrnehmung des Betroffenen auf körperliche Anzeichen, die als Warnsignale für pathologische Vorgänge fehlinterpretiert werden (38). Nach Wahrnehmung des Reizes erfolgt demzufolge eine Bewertung des Gefühlten als ‚gefährlich‘ oder ‚katastrophal‘, das wiederum zur Aktivierung des Systems und im schlimmsten Fall zur Exazerbation einer Panikattacke führt. Das Katastrophisieren der Vorgänge trägt erneut zur verstärkten Selbstwahrnehmung und Aufrechterhaltung des ‚Teufelskreises‘ bei. Die erforderlichen Reize können sowohl internal (bspw. mangelnde Problemlösefähigkeit, Perfektionismus) als auch external (bspw. zwischenmenschliche Konflikte, Trennungssituationen, erhöhter Lärm oder Hitze) sein. Die höhere Anfälligkeit für Fehlinterpretationen von Patienten mit einer übermäßig auf interne Vorgänge gerichteten Aufmerksamkeit konnte empirisch belegt werden (39, 40). Außerdem stellt sich häufig nach einer Panikattacke eine Modifizierung des Verhaltens im Sinne einer Vermeidung vermeintlicher Triggerfaktoren ein, was jedoch eine Aufrechterhaltung des Angstkreislaufs zur Folge hat. Durch die Vermeidung der auslösenden Reize versuchen sich die Patienten vor weiteren Panikattacken zu schützen (41). Abbildung 1 visualisiert diesen Angstkreislauf und ist modifiziert übernommen von Wittchen et al. (42).

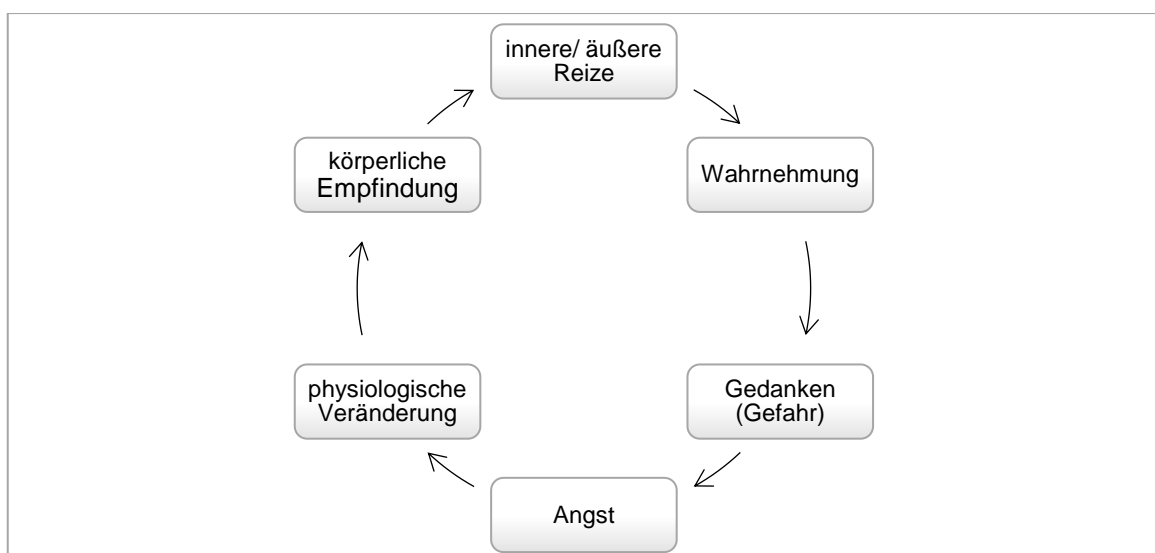


Abbildung 1: ‚Teufelskreis der Angst‘

Quelle: eigene Darstellung nach Wittchen et al. (42)

## Psychophysiologisches Modell nach Ehlers und Margraf

Ein weiterer bedeutsamer Erklärungsansatz für die Entstehung von Panikattacken und die Ätiologie der Panikstörung stellt das kognitiv ausgerichtete psychophysiologische Modell nach Ehlers und Margraf (43) dar. Dieses Modell von 1989 vereint neben relevanten pathogenetischen Faktoren auch entscheidende Ansätze zur Behandlung einer Panikstörung und liefert durch die Hinzunahme negativer Rückkopplungsmechanismen eine Erweiterung des kognitiven Modells nach Clark. Ehlers' und Margrafs Modell (43) geht von einer wechselseitigen Beeinflussung und Verstärkung körperlich-physiologischer und gedanklicher Prozesse aus. Hiernach beginnt eine Panikattacke bei prädisponierten Personen mit der Wahrnehmung somatischer oder kognitiver Veränderungen, die physiologische Prozesse auslösen. Die physiologischen Veränderungen werden mit einer Gefahr assoziiert. Diese Wechselwirkung kann als positive Rückkopplung zwischen der kognitiven Bewertung und den körperlichen Veränderungen angesehen werden. Symptome wie z. B. Erschöpfung, eine beschleunigte Herzfrequenz, Absonderung von Schweiß und Konzentrationschwierigkeiten werden wahrgenommen und können sogar als lebensbedrohlich fehlinterpretiert werden. Diese Verknüpfung mit Gefahr führt wiederum zu einer Verstärkung der erlebten Angst und kann durch eine gegenseitige Beeinflussung der wahrgenommenen Empfindungen und deren Bewertung in einen *Circulus vitiosus* münden.

Zu den aufrechterhaltenden Faktoren der Panikattacke gehören neben einem erhöhten Erregungsniveau und Vermeidungsverhalten auch die anhaltende Angst vor weiteren Panikattacken (sogenannte ‚antizipatorische Angst‘). Die Beendigung der Attacke erfolgt entweder durch Ermüdung bzw. Gewöhnung (Habituation) oder den Einsatz von erlernten Bewältigungsstrategien. Solche negativen Rückkopplungsmechanismen können an jeder Stelle des Modells auftreten. Zu den prädisponierenden individuellen Faktoren zählen eine genetische Anfälligkeit für die Entstehung von Panikattacken, eine erhöhte Introspektionsfähigkeit und eine Disposition, harmlose Körpersensationen als bedrohlich zu interpretieren (‚Angstsensitivität‘) (44).

Abbildung 2 ist übernommen aus Margraf et al. (45) und zeigt das psychophysiologische Modell.

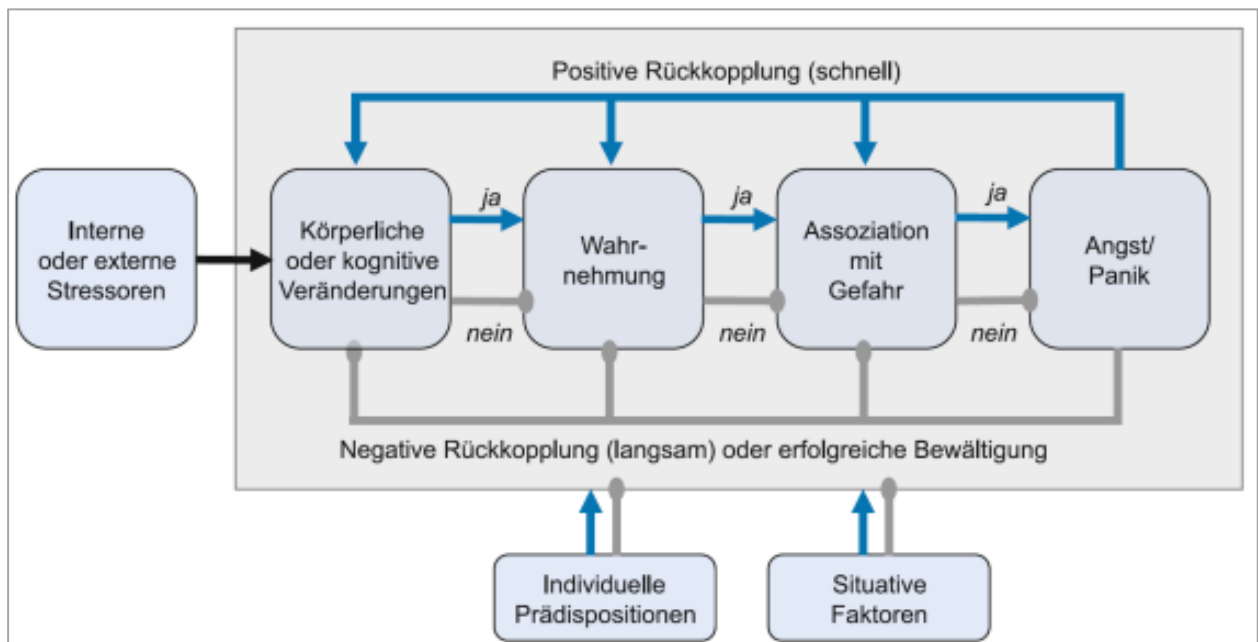


Abbildung 2: Das psychophysiologische Modell

Quelle: entnommen aus Margraf et al. (45)

### Zwei-Faktoren-Modell

Eines der ältesten lerntheoretischen Störungsmodelle, das die Entstehung der Panikstörung zu erklären versuchte, ist das 1947 von Mowrer aufgestellte und in den Folgejahren weiterentwickelte Zwei-Faktoren-Modell (46). Gegenstand dieses Erklärungsansatzes ist die Kombination von klassischer und operanter Konditionierung. Im ersten Schritt wird ein ursprünglich neutraler Stimulus durch das gleichzeitige Auftreten eines unconditionierten Stimulus zu einem konditionierten Stimulus. Folglich reagiert der Betroffene auf den unconditionierten Stimulus mit einer unconditionierten Reaktion, die durch die Assoziation mit dem konditionierten Stimulus zu einer konditionierten Reaktion führt. Der konditionierte Stimulus fungiert anschließend als Auslöser der Angstreaktion, ohne dass der unconditionierte Stimulus vorhanden ist. Dieser Vorgang wird als klassische Konditionierung bezeichnet. Der zweite Teil – im Sinne einer operanten Konditionierung – ist durch eine negative Rückkopplung gekennzeichnet.

Der Patient lernt durch Umgehung des konditionierten Stimulus die Vermeidung der für ihn als bedrohlich erlebten Situation und belohnt sich durch die Umgehung mit der Reizkonfrontation (47). Dies führt zwar zu einer temporären Abschwächung der erlebten Angst, diese wird allerdings

durch eine negative Verstärkung gefördert. Konditionstheoretische Ansätze nehmen in der Pathogenese der Panikstörung einen hohen Stellenwert ein. Die der Panikstörung zugrundeliegenden Lernprozesse verlaufen unbewusst (33).

Abbildung 3 ist modifiziert übernommen von Rinck et al. (48) und visualisiert die Zwei-Faktoren-Theorie.

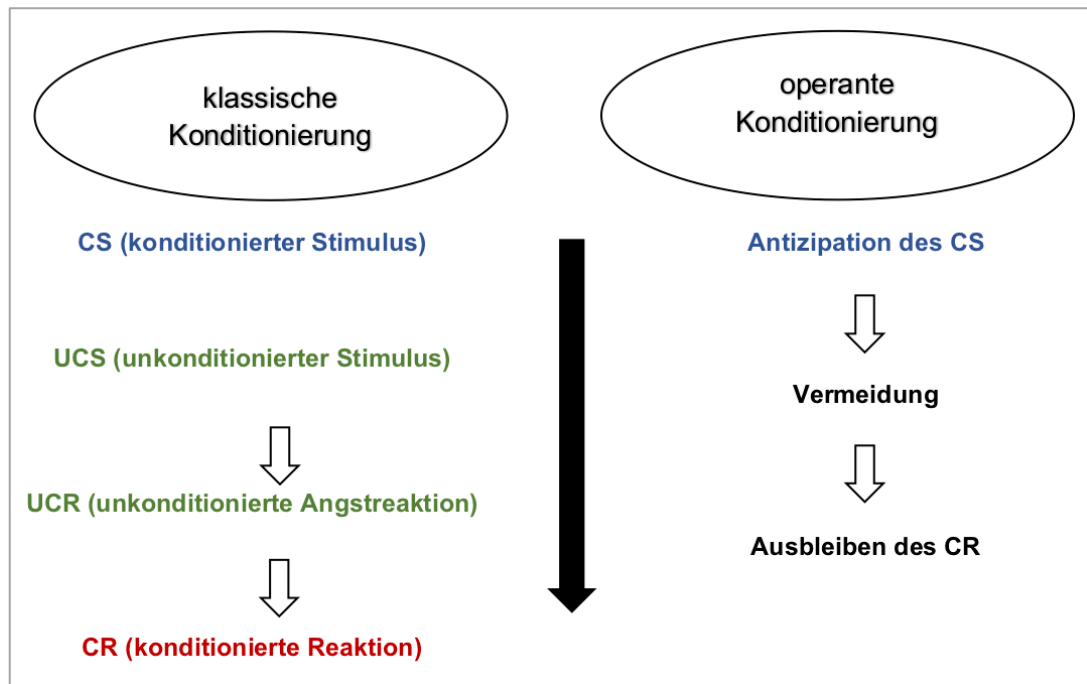


Abbildung 3: Zwei-Faktoren-Theorie nach Mowrer am Beispiel der Panikstörung

Quelle: eigene Darstellung nach Rinck et al. (48)

Die Zwei-Faktoren-Theorie kann beispielsweise wie folgt auf die Panikstörung angewendet werden: die durch die Panikattacke hervorgerufene beschleunigte Herzfrequenz löst bei den Betroffenen das Angsterleben aus (klassische Konditionierung). Im weiteren Verlauf vermeiden die Patienten körperliche Aktivität, die mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergeht, um die Entstehung einer möglichen Panikattacke zu umgehen.

### Neuroanatomische Hypothesen

1989 formulierten Gorman et al. (49) eine neuroanatomische Hypothese zur Entstehung der Panikstörung. In diesem Modell erfolgt die lokalisierte Zuordnung der drei Komponenten ‚akute Panikattacke‘, ‚antizipatorische Angst‘ und ‚phobische Vermeidung‘ zum Hirnstamm, zum

limbischen System und zum präfrontalen Kortex. Dieses Modell sollte die Wirksamkeit der verhaltenstherapeutischen Behandlungsform und der medikamentösen Intervention erklären. Die Studiengruppe stellte die Hypothese auf, dass die Pharmakotherapie zu einer Normalisierung der Hirnstammaktivität führe und die psychotherapeutische Therapie auf kortikaler Ebene wirke (49).

In den darauffolgenden Jahren fand die Entwicklung des neuroanatomischen Konzeptes großen Zuspruch, der vor allem aus der Effektivität der Pharmakotherapie und der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) resultierte. Im Jahr 2000 wurde eine Revision (50) des 1989 entwickelten Angstkonzeptes vorgenommen. In der revidierten Fassung (50) wurde der Amygdala als zentraler Bestandteil des Furchtnetzwerkes eine wesentliche Bedeutung bei der Erklärung der Panikstörung beigemessen. Des Weiteren stellte die Studiengruppe von Gorman et al. (50) die Hypothese einer Dysregulation zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex vor. Als zentrale Instanz ist dabei die Amygdala anzusehen, die Verbindungsstrukturen zum Hippocampus, periaquäduktalen Grau, Locus caeruleus, Thalamus und zum Hypothalamus aufweist. Die für die Panikstörung wesentlichen Symptome entstehen durch eine verstärkte Projektion der Amygdala auf den Hirnstamm und den Hypothalamus. Durch bestehende Anomalitäten im Bereich der kortikalen Afferenzen, die die laterale Amygdala empfängt, entsteht eine defizitäre sensorische Informationsverarbeitung. Aufgrund von Fehlinterpretationen durch fehlerhafte Verbindungen kommt es zur Ausbildung der Symptome.

Bei der Betrachtung der Angriffspunkte von medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlungsform stellten Gorman et al. (50) die Annahme auf, dass serotonerg wirksame Medikamente ihren Effekt nicht nur im Bereich des Hirnstamms, sondern auch der Amygdala entfalteten, während sich der Zielbereich der KVT auf präfrontaler Ebene widerspiegeln (50, 51). Ferner könnten eine Störung der funktionellen Konnektivität zwischen präfrontalem Kortex und Amygdala sowie eine hieraus resultierende verminderte Inhibition der Amygdalaaktivität zur Entstehung von Angststörungen beitragen (52, 53). Jüngste Funktionsstudien deuten jedoch darauf hin, dass von einer Erweiterung des ‚Furchtnetzwerkes‘ auszugehen ist. Zu den ergänzten anatomischen Strukturen zählen die Amygdala, der Hirnstamm, die Insula sowie der laterale und der mediale Teil des präfrontalen Kortex.

Eine wesentliche Rolle bei der Genese der Panikstörung kommt der serotonergen, glutamatergen und noradrenergen Transmission zu. Die Bedeutung einer Transmission von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (englisch: Gamma-Aminobutyric Acid [GABA]) ist noch nicht letztgültig geklärt. Aktuelle

genetische Imaging-Studien verweisen zusätzlich auf den Einfluss des Neuropeptid-S-Rezeptors, des Corticotropin-Releasing-Hormonrezeptors (CRH), des humanen Transmembranproteins (TMEM123D) und des amiloridempfindlichen Kationenkanals 2-Gen (englisch: Amiloride-Sensitive Cation Channel 2 [ACCN2]) (51).

Darüber hinaus gibt es bei Patienten mit Panikstörung Hinweise auf eine mögliche Dysregulation des serotonergen Systems. Maron et al. (54) konnten bei der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine deutliche Minderung der Bindung an die 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT, auch Serotonin) im Mittelhirn, im Temporallappen und im Thalamus aufzeigen. Bei Patienten, die sich in einer Remission befanden, erschien im Verlauf eine bildmorphologische Annäherung mittels Einzelphotonenemissions-Computertomographie (englisch: Single Photon Computed Tomography [SPECT]) an die Befunde der gesunden Probandengruppe. Das klinische Bild der remittierten Patienten korrelierte mit einer Normalisierung der Rezeptorbindung.

## 2.6 Therapie der Panikstörung

Die gegenwärtigen Behandlungsformen der ersten Wahl stellen evidenzbasiert die Psychotherapie und eine serotonerg wirksame Pharmakotherapie sowie gegebenenfalls eine Kombination beider Behandlungsformen dar (55). Von allen Psychotherapieformen bestehen für die KVT die meisten Wirksamkeitsnachweise (56).

Die Elemente der KVT setzen sich aus der Psychoedukation, der Exposition, der kognitiven Umstrukturierung und letztlich dem Selbstmanagement zusammen (57, 58). In der Psychoedukation erhalten die Patienten Informationen über das Krankheitsbild (57). Die Phase der Exposition ist gekennzeichnet durch die Konfrontation mit angstauslösenden Situationen (57). Die letzte Phase des Selbstmanagements und der Rückfallprophylaxe ist gekennzeichnet durch die Vorbereitung des Patienten darauf, autonom mit zukünftigen Panikattacken umzugehen und die erlernten Strategien im Alltag umzusetzen (57). Als Therapieform der zweiten Wahl wird die psychodynamische Therapie empfohlen (56).

Wenn eine alleinige medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung nicht ausreichend ist, sollte eine Kombinationstherapie erfolgen (59).



Die medikamentöse Therapie sollte sechs bis zwölf Monate nach erfolgter Remission fortgesetzt werden (59). Neben der KVT, deren Basis die situative und interozeptive Exposition darstellt, hat sich eine pharmakologische Einstellung mit selektiven Serotonin- oder selektiven Serotonin-No-radrenalin-Wiederaufnahmehemmern (englisch: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor [SSRI] und englisch: Selective Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor [SSNRI]) evidenzbasiert am wirksamsten gezeigt (60).

Bedeutend in der Aufklärung über die medikamentöse Therapie ist die Tatsache, dass die Substanzen eine Wirklatenz von mehreren Wochen aufweisen. Zudem muss eine gründliche Aufklärung der Patienten über mögliche Nebenwirkungen erfolgen. Diese können bei den SSRIs und SSNRIs unter anderem sexuelle Dysfunktionen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und Diarrhö sein (61). Bei der Eindosierung von SSRIs und SSNRIs ist der Patient darauf aufmerksam zu machen, dass es bei den Angsterkrankungen insbesondere in der Initialphase zum sogenannten ‚Jitteriness-Syndrom‘ kommen kann. Hierbei handelt es sich um eine zeitlich limitierte Zunahme von Symptomen ängstlicher Agitiertheit (62).

Nach Einnahme von trizyklischen Antidepressiva (TZA) werden häufig anticholinerge Nebenwirkungen, Gewichtszunahme oder orthostatische Hypotonie registriert (61). Benzodiazepine werden als angstreduzierende Substanzen in der Praxis auch (noch) relativ häufig eingesetzt. Problematisch sind hier v. a. das hohe Abhängigkeitspotential, eine Sedierung und die damit einhergehende Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (63). Aufgrund von gravierenden Nebenwirkungen, wie der erhöhten Gefahr der Substanzabhängigkeit und der Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten, wird vom mittel- und langfristigen Einsatz von Benzodiazepinen abgeraten (64). Bei Auftreten einer Panikattacke können menschliche Zuwendung und beruhigende Worte („talking down“) häufig bereits zur Unterbrechung der Akutsituation führen (23). Kommt es hierdurch in einzelnen Fällen nicht zu einer Beendigung der Panikattacke, besteht nach sorgfältiger Abwägung die Möglichkeit, Benzodiazepine akut zu verabreichen (65).

Bei Unverträglichkeit oder fehlendem Therapieansprechen auf ein erstrangig einzusetzendes Psychopharmakon kann zunächst ein Wechsel der Medikation innerhalb der Evidenzklasse Ia (z. B. von einem SSRI auf ein SSNRI) durchgeführt werden. Sollte sich dadurch keine Verbesserung des klinischen Bildes einstellen, kann ein medikamentöser Therapieversuch mit Clomipramin aus einer niedrigeren Evidenzklasse erfolgen (66). Bei der Wahl der geeigneten Therapie sollten die Präferenzen des Patienten, nach eingehender Aufklärung über Wirkung, Nebenwirkung,

Wirkeintritt, Nachhaltigkeit und Verfügbarkeit der verschiedenen Behandlungsoptionen mitberücksichtigt werden (67).

## 2.7 Kognitive Dysfunktion bei der Panikstörung

In den letzten Jahren nahmen die Studien, die kognitive Funktionen bei Patienten mit Panikstörung untersucht haben, kontinuierlich zu. Die Schwerpunkte der Forschungsarbeiten stellen Untersuchungen der Gedächtnisbildung, des Konzentrationsvermögens und kognitiver Prozesse dar (68). Gegenwärtig gibt es bei Betroffenen Hinweise auf eine Störung der Aufmerksamkeit (69) und des Gedächtnisses (70).

Die beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten beinhalten eine erhöhte Aufmerksamkeit auf mögliche körperliche Veränderungen und verminderte kognitive Ressourcen hinsichtlich nicht angstbedingter Stimuli in Abwesenheit einer reizbehafteten Umgebung (71). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Panikstörung ihre Aufmerksamkeit bevorzugt auf vermeintlich bedrohliche Reize richten, während neutrale Umgebungsfaktoren in reduzierter Weise verarbeitet werden (39, 40, 72).

Darüber hinaus entwickelte sich ein verstärktes Bedürfnis nach einem besseren Verständnis der funktionalen Beteiligung zerebraler Funktionsbereiche (68, 73). Es konnte aufgezeigt werden, dass bei Patienten mit Panikstörung sowohl eine verzerrte Informationsverarbeitung als auch Normabweichungen in der Aufmerksamkeitskontrolle vorliegen (40, 74, 75).

Es kann angenommen werden, dass die Konzentration auf die Triggerfaktoren durch die defizitäre Informationsverarbeitung verstärkt wird und eine weitere Zunahme der Symptome zur Folge hat (76). Die verstärkte Körperwahrnehmung korreliert mit dem Auftreten der Symptomatik (74) und geht zudem mit einer erhöhten Reaktivität auf reizauslösende Faktoren einher (75).

## 2.8 Grundlagen des Elektroenzephalogramms

Das EEG ist eine seit dem 20. Jahrhundert etablierte nicht-invasive diagnostische Methode zur Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns (77). Diese wird mithilfe von Elektroden an der Schädeloberfläche erfasst. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit eignet sich das EEG insbesondere für die Darstellung dynamischer zerebraler Prozesse und ist fester Bestandteil der

Funktionsdiagnostik klinischer Fachgebiete (78). Die Aufzeichnung dieser Potenzienschwankungen wird als Elektroenzephalogramm bezeichnet. Um die elektrische Aktivität bildlich darzustellen, bedarf es einer synchronen Aktivität der Neuronen, die nach dem standardisierten 10-20-System nach Jaspers registriert wird (79).

1924 entwickelte Hans Berger das erste EEG, das die Aufzeichnung eines Spannungsverlaufs von Neuronengruppen über die Zeit darstellte (80). Durch die Fähigkeit der einzelnen Neurone, Membranpotenziale zu erzeugen und zu verändern, gelingt die übergreifende Informationsweiterleitung ganzer Zellverbände. Durch Polarisation und Depolarisation, hervorgerufen durch Anionen- und Kationenströme, werden Aktionspotenziale erzeugt (81). Diese wiederum werden durch die Axone der Neuronen weitergeleitet, die folglich inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP) und exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) auslösen. Vereinfacht erklärt handelt es sich bei dem EEG um eine Summation von IPSP und EPSP (82). Durch die Generierung der evozierten Potenziale innerhalb der Neuronengruppen kommt es zum Übergreifen auf elektrische Areale des gesamten Zentralnervensystems (ZNS). Hierbei entstehen sogenannte elektrische Dipole zwischen den Neuronen und den an der Schädeloberfläche angebrachten Elektroden (78).

Klinische Verwendung findet das EEG in der Neurologie vor allem im Bereich der Epilepsiediagnostik. Der erstellte EEG-Befund wird nach Hinweisen auf mögliche Allgemeinveränderungen, regionale Funktionsstörungen und epilepsietypische Aktivitäten untersucht. Des Weiteren hat sich die diagnostische Verwendung im Bereich der neurologischen Intensivmedizin, zur differenzialdiagnostischen Abklärung bei unklaren temporären Bewusstseinsstörungen (83), im Schlaflabor (84), zur Beurteilung der Komatiefe in der Anästhesie (85) und in der Hirntoddiagnostik (86) etabliert.

## 2.9 Ereigniskorrelierte Potenziale

Als EKP werden grafisch darstellbare zerebrale Aktivitäten bezeichnet. Die zeitsynchrone elektrophysiologische Antwort, die durch den eintreffenden Stimulus ausgelöst wird, verhält sich bei den einzelnen Reizen ähnlich. Nach Eintreffen des Stimulus kommt es zu einer Veränderung der zerebralen Aktivität, die grafisch darstellbar ist. Durch repetitive Stimulation wird ein Muster erzeugt, das als EKP bezeichnet wird. Die ausgelösten Reize können durch exogene wie bspw. akustische, visuelle, gustatorische, taktile oder durch endogene (mentale) Prozesse entstehen. Jedes EKP wird durch Potenzialänderungen charakterisiert, die wiederum aus einzelnen Komponenten

bestehen und sich durch Wellen und Täler grafisch abbilden lassen. Diese entsprechen den jeweiligen positiven und negativen Komponenten des EKP. Die Klassifikation der Potentialschwankungen kann anhand ihrer Größe, der Polarität, des Entstehungsorts und des Zeitfensters nach dem Eintreffen des Reizes erfolgen (87).

Jede Komponente beschreibt einen Spannungsbeitrag zum EKP und reflektiert eine Phase der neuronalen Verarbeitung (88). Bezugnehmend auf die Polarität wird eine negative Spannungsauslenkung mit *N* gekennzeichnet, eine positive Potentialauslenkung mit *P*. Dann erfolgt die Angabe der Latenz mittels Zahlenangabe. Die Latenz wird definiert als Distanz zwischen Stimulusbeginn und Maximum der Spannungsauslenkung (89).

*Beispiel:* Die P100-Welle oder auch als *P1* bezeichnet, ist ein positives Potenzial, das 100 ms nach dem Reiz auftritt. Da es in der Praxis auch irreführend sein kann, dass eine P100-Welle oder eine N100-Welle später ihr Maximum erreichen, ist die Durchnummerierung (*N1*, *P1*, *N2*, *P2* usw.) der einzelnen Wellen üblich.

Zur Messung und Darstellung der elektrischen Aktivität wird eine Mittelungstechnik (Averaging) verwendet, die sämtlichen Antworten der präsentierten Reize aufsummiert und die nicht stimulusabhängige Aktivität herausfiltert. In Folge verbleibt die stimulusabhängige Aktivität, die somit ausgewertet werden kann. Diese Mittelungstechnik ist für den Nachweis der EKPs unerlässlich, da diese von den Potenzialänderungen des Hintergrundrauschens des EEGs unterschieden werden müssen (90). Nur durch die Mittelungstechnik ist es möglich, die EKPs grafisch darzustellen, da deren Amplituden deutlich geringer sind als die Amplituden des Standard-EEGs.

Diejenigen, die eine rein exogene Ursache aufweisen, werden als evozierte Potenziale bezeichnet. Sie sind durch frühe Potenziale mit einer Latenz von weniger als 100 ms gekennzeichnet (78). Klinischen Nutzen finden diese als visuell evozierte Potenziale (VEP), somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP) und akustisch evozierte Potenziale (AEP) zur Untersuchung der Leitfähigkeit von Nerven. Die endogenen Faktoren weisen Potenziale von mehr als 100 ms auf.

Die intraindividuelle Varianz der frühen Latenz ist geprägt durch physikalische Parameter wie Intensität und Modalität, während die Varianz der späten Latenz durch psychologische Faktoren wie Aufmerksamkeit und Vigilanz erklärbar ist (44). Beide Formen können unter dem Oberbegriff der EKP zusammengefasst werden (44).

## 2.10 Mismatch-Negativität

Als MMN wird eine Komponente der ereigniskorrelierten Potenziale bezeichnet. Sie entsteht, wenn in einer Reihe von homogenen Standardstimuli ein abweichender Stimulus im Zeitfenster von 150 bis 250 ms geboten wird. Dieser als Devianz bezeichnete abweichende Reiz unterscheidet sich bspw. in der Dauer, Frequenz, Intensität vom Standardreiz oder ist eine Wiederholung dieses Reizes (1).

Die MMN ist nicht an die Aufmerksamkeit des Probanden gebunden (91–93). Es handelt sich um einen kognitiven Prozess, der Reizänderungen präzise erkennt (94). Die MMN zeigt eine neurophysiologische Verarbeitung feiner akustischer Reize und eine aufmerksamkeitsunabhängige Änderungserkennung an, spiegelt das auditive sensorische Gedächtnis wider und liefert ein physiologisches Maß für die Differenzempfindlichkeit (95).

Der auditorische Kortex bildet auf der Grundlage sich wiederholender Stimuli ein Gedächtnis aus. Die MMN ist von der Entstehung und Aufrechterhaltung des Gedächtnisses abhängig und muss während der Präsentation der Reize mögliche Abweichungen detektieren. Dies wurde ursprünglich als „primitive Intelligenz“ (96) bezeichnet.

Aus diesem Grund stellt die MMN einen soliden Indikator für mögliche Defizite in der sensorischen Informationsverarbeitung dar. Das Auftreten der MMN ist nicht gebunden an die bewusste Wahrnehmung der Reize. Daher kann die MMN als vorbewusster (oder präattentiver) zuverlässiger Indikator kognitiver Prozesse angesehen werden (94).

Das gängigste Paradigma zur Darstellung der MMN ist das Odball-Verfahren, bei dem in einer Sequenz von gleichartigen Tönen mindestens ein abweichender Stimulus präsentiert wird (97). Diese sporadischen Stimuli unterscheiden sich von den Standardreizen in bestimmten Eigenschaften wie Dauer, Frequenz, Lautstärke oder Lokalisation (1).

Die MMN wurde in Studien über diverse Modalitäten wie bspw. visuelle Stimuli (98) und höhere kognitive Ebenen wie grammatikalische Prozesse hinweg repliziert (99). Die Forschungsgruppe von Molholm et al. (100) machte 2005 die Erforschung intrakranieller Quellen für den Nachweis der MMN zum Gegenstand ihrer MRT-Studie. Sie konnte den bildmorphologischen Nachweis

erbringen, dass anatomisch unterschiedliche Netzwerke auditorischer Kortizes in Abhängigkeit von den abweichenden Faktoren aktiviert werden (100).

Die MMN legt mit der Veröffentlichung der unterschiedlichen Replikationen die Vermutung nah, dass es sich um einen essenziellen kognitiven Prozess handelt, der für die Erkennung von Änderungen in unterschiedlichen Modalitäten zutrifft. Sie wird als Differenzwelle definiert, die durch Subtraktion des EKPs von Standardreizen vom EKP der abweichenden Stimuli gebildet wird. Je stärker die Reizveränderungen in Erscheinung treten, desto kürzer wird die Latenzzeit (93, 101).

Studiengruppen wie Alho et al. (98), Pulvermüller et al. (99) und Molholm et al. (100) gelang es, die MMN über unterschiedliche Modalitäten wie komplexe Stimuluskonfigurationen (99), funktionelles MRT (100) und visueller Stimuli (98) darzulegen. Dieser Umstand bekräftigt die Vorstellung, dass es sich bei der MMN um einen entscheidenden kognitiven Prozess handelt, der für die Identifikation von Änderungen nicht an eine Prämisse gebunden ist.

Störungen der MMN können auf Anomalitäten der auditorischen Informationsverarbeitung zurückzuführen sein und somit zum besseren Verständnis der Pathophysiologie neuro-psychiatrischer Erkrankungen beitragen (102).

Auffälligkeiten in der MMN lassen nicht nur Schlussfolgerungen in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen zu, sondern geben auch bei ansonsten gesunden Probanden Hinweise auf gegenwärtig bestehende Funktionsstörungen (103). Eine defizitäre Informationsverarbeitung konnte durch bisherige Studien zu psychiatrischen Erkrankungen anhand der MMN identifiziert werden (104–106). Beispielsweise wurde eine Verminderung der MMN-Amplitude bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis durch eine Vielzahl an Studien bestätigt (2, 3). Dieser Befund kann als weitgehend gesichert betrachtet werden (107). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ kognitive Beeinträchtigungen mit einer reduzierten MMN-Amplitude (108) einhergehen. Im Gegensatz hierzu findet sich eine heterogene Datenlage bei Patienten mit einer Bipolaren Störung (109, 110) und bei Patienten mit einer Depression (111–113).

## 2.11 MMN bei der Panikstörung

Neben der vorliegenden Studie existieren vier Studien, die sich ebenfalls mit der MMN bei Patienten mit Panikstörung beschäftigt haben. Diese Studien stützen die Annahme einer defizitären Informationsverarbeitung, liefern jedoch heterogene Ergebnisse (6–8).

Die Forschungsgruppe von Li et al. (5) untersuchte 2007 erstmals durch neurophysiologische Experimente eine mögliche Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsprozesse anhand der MMN bei Patienten mit Panikstörung<sup>2</sup>. Der Stichprobenumfang betrug dreißig Studienteilnehmer (15 Patienten und 15 gesunde Kontrollen), von denen 16 Personen männlich und 14 Personen weiblich waren. Die statistische Auswertung erfolgte mit der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (englisch: Analysis of Variance [ANOVA]). In der elektrophysiologischen Beurteilung fiel im Zeitfenster von 60–210 ms nach dem Stimulus und im frühen Zeitfenster von 60–160 ms (hier mit Schwerpunkt der linksseitigen Gehirnregion) eine erhöhte MMN-Amplitude (Devianzen in Tonhöhe) in der Patientengruppe auf. Die MMN wurde in der Studie mit dem etablierten Odball-Verfahren untersucht.

Li et al. (5) schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass Patienten mit Panikstörung eine übermäßige Verarbeitung von auditorischen Informationen haben könnten (5). Limitationen der Studie stellen die geringe Patientenanzahl von 15 Personen und der Umstand dar, dass die Einnahme von Psychopharmaka kein Ausschlusskriterium darstellte und somit ein möglicher medikamentöser Einfluss auf das EEG nicht auszuschließen war. Diesbezüglich ist jedoch zu erwähnen, dass der Zugriff auf die Originalpublikation nicht möglich war und somit sämtliche Stärken und Schwächen der Studie von Li et al. (5) nicht dargestellt werden können. Ein Vergleich mit der vorliegenden Studie gelang daher nur ansatzweise.

Die Forschungsgruppe von Chang et al. (6) rekrutierte eine Gesamtstichprobe von dreißig Studienteilnehmern für die im Jahr 2015 erfolgte Untersuchung der MMN bei Patienten mit Panikstörung anhand eines Multi-Feature-Paradigmas. Die Patientengruppe umfasste 15 Rechtshänder (acht Frauen, sieben Männer). Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 15 Personen (neun Frauen,

---

<sup>2</sup> Der Zugriff auf die Originalpublikation war nicht möglich. Die Informationen wurden aus dem publizierten Abstract der Studie (5) und aus dem Paper von Chang et al. (6) bezogen.

sechs Männer, ein Linkshänder, 14 Rechtshänder). Die Altersspanne der Teilnehmer betrug 18 bis sechzig Jahren. Die Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der DSM-IV für die Panikstörung mit und ohne Agoraphobie. Sämtliche Patienten gaben an, keine Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika oder Sedativa einzunehmen. Ausschlusskriterien für die Studie waren psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenabusus und Beeinträchtigungen des Hör- und Sehvermögens.

Ein wesentlicher Unterschied zu der vorliegenden Studie bestand in der Verwendung des Verfahrens zur Darstellung der MMN. Während in dieser Studie das gängige Odball-Verfahren eingesetzt wurde, verwendeten Chang et al. (6) ein Multi-Feature-Paradigma, das von Näätänen et al. (114) entwickelt wurde. Durch das Multi-Feature-Verfahren gelang Chang et al. (6) anstelle von zwei devianten akustischen Stimuli (Dauer und Frequenz) insgesamt fünf zu präsentieren (Dauer, Frequenz, Intensität, Lokalisation und eine Pause in der Mitte eines Tons). Die größere Vielfalt der verwendeten Stimuli in einer stimulusreichen Umgebung, stellte eine Stärke von Chang et al. (6) dar. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Verwendung des Multi-Feature-Paradigmas auch eine große Schwäche hatte, denn das Verfahren ist nicht in der Lage, sicher zwischen MMN und der N100-Welle zu diskriminieren (6).

Die Verwendung des Multi-Feature-Paradigmas durch Chang et al. (6) ermöglichte die gleichzeitige Aufzeichnung der MMN bestehend aus fünf unterschiedlichen akustischen abweichenden Stimuli. Die präsentierten komplexen Sinustöne wiesen eine Frequenz von 500, 1.000 und 1.500 Hz auf. Dabei ist anzumerken, dass die höheren Frequenzen von 1.000 und 1.500 Hz eine geringere Lautstärkeintensität von 3 dB aufwiesen und den Tönen mit der niedrigeren Frequenz von 500 Hz die höhere Lautstärke von 6 dB zugeordnet wurden. Der Standardton wurde mit einer Frequenz von 60 dB und einer Tonlänge von 75 ms abgegeben. Die abweichenden Stimuli unterschieden sich in der Frequenz ( $\pm 10\%$  der Standardtöne), der Lautstärke ( $\pm 10\%$  der Standardtöne), der Lokalisation (rechts, links), der Dauer (25 ms) und einer Lücke, 7 ms von der Mitte des Standardtones entfernt. Auf 15 Standardtöne folgte jede Sekunde eine Kombination aus regulären und abweichenden Tönen.

In der Arbeit von Chang et al. (6) zeigte sich bei der Untersuchung der MMN in der Patientengruppe als Folge von Veränderungen der Lautstärke, eine signifikant höhere Schallintensität mit einer vergrößerten MMN-Amplitude als in der gesunden Kontrollgruppe. Als ein möglicher Erklärungsansatz wurde die erhöhte Empfindlichkeit der Patienten in Bezug auf die Schallintensität



der Umgebung angeführt. Außerdem korrelierte die Schwere der Panikstörung mit der Intensität der MMN-Amplitude. Bezugnehmend auf Latenz und Frequenz konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Chang et al. (6) schlussfolgerten, dass der Schweregrad der Panikstörung die vorbeugende autonome Verarbeitung bei Patienten mit Panikstörung verändern könnte. Ferner zeigten die Ergebnisse in der Patientengruppe eine Korrelation zwischen einer erhöhten MMN-Amplitude und der Lokalisationsänderung der Stimuli. Eine Signifikanz konnte im Frontalhirnbereich festgestellt werden. Zusammenfassend konnte die Forschungsgruppe von Chang et al. (6) Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen bei Patienten mit Panikstörung hinsichtlich der Informationsverarbeitung für die Reizlokalisierung und die Lautstärke finden.

Tang et al. (7) rekrutierten für die im Jahr 2012 stattgefundene Untersuchung der visuellen MMN anhand von Gesichtsausdrücken eine Gesamtstichprobe von 29 Studienteilnehmern. Diese setzte sich aus zwölf Patienten mit Panikstörung (acht Frauen, vier Männer) und einer gesunden Kontrollgruppe von 17 Personen (elf Frauen, sechs Männer) zusammen. Die Altersspanne der Stichprobe wurde mit 23 bis 64 Jahren angegeben. Die Patientengruppe erfüllte die diagnostischen Kriterien einer Panikstörung nach DSM-IV.

Hintergrund war es, zu evaluieren, ob Patienten mit Panikstörung eine mögliche gestörte strategische Verarbeitung von Gesichtsausdrücken in Verbindung mit einer allgemeinen abnormalen Reizverarbeitung aufweisen. Die verwendeten Stimuli stellten Umrisse von ‚neutralen‘, ‚positiven‘ und ‚negativen‘ Gesichtsausdrücken dar. Die roten und grünen Abbildungen der verschiedenen Gesichtsemotionen wurden den Teilnehmern an einem Fixationspunkt in einem Abstand von 70 cm und für die Dauer von 150 ms präsentiert. Jeder einzelne Gesichtsausdruck wurde von sechs unterschiedlichen Modellen dargeboten. Das Interstimulus-Intervall betrug 450 ms. Bei dem von Tang et al. (7) verwendeten Paradigma handelte es sich um das Odball-Verfahren. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, sich auf den Fixationspunkt mit den wechselnden Gesichtsausdrücken zu konzentrieren und sich die Anzahl der selten präsentierten grün gefärbten Abbildungen zu merken. Die häufigen dargebotenen roten Abbildungen sollten nicht beachtet werden. Aufgabenrelevant waren das Erkennen und die Unterscheidung der Farben, wohingegen die Kategorisierung der einzelnen Gesichtsemotionen nicht von Bedeutung war. Die Versuchsreihe wurde in zwei experimentelle Blöcke unterteilt, in denen ‚neutrale‘, ‚positive‘ und ‚negative‘ Gesichtsemotionen (15 Versuche pro Gesichtsausdruck) in Form von grünen Abbildungen präsentiert wurden. Die roten

‚neutralen‘ (Standardstimuli) ‚positiven‘ (Devianzen) und ‚negativen‘ (Devianzen) Abbildungen wurden mittels Odball-Paradigmas in einem Verhältnis von 8: 1: 1 gezeigt. Die Darstellung der Stimuli erfolgte in einer pseudorandomisierten Abfolge.

In der elektrophysiologischen Untersuchung stellte sich in einem Zeitfenster von 220–330 ms eine signifikant niedrigere visuelle MMN in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dar. Dies wurde als ein kognitives Defizit im Sinne einer automatischen Erkennung von Gesichtsemotionen bei Patienten mit Panikstörung interpretiert. Diese Schlussfolgerung stützte die in vorherigen Studien (115, 116) nachgewiesene Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung bei der Panikstörung.

Tang et al. (7) wiesen bei Patienten mit Panikstörung unter der Verwendung eines visuellen Paradigmas eine reduzierte MMN-Amplitude nach. Die präsentierten Gesichter mit ‚negativen‘ Emotionen konnten als traurig, verärgert, ängstlich usw. interpretiert werden. Allerdings kann es nicht als gesichert betrachtet werden, dass die Patienten mit Panikstörung zwischen den einzelnen ‚negativen‘ Gesichtsausdrücken klar differenzieren konnten, was von der Studiengruppe als Limitation angeführt wird.

Die Studie von Zheng et al. (8) umfasste im Jahr 2019 eine Gesamtstichprobe von 15 Patienten mit Panikstörung und eine Kontrollgruppe von 16 Probanden. Die Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien des DSM-IV einer Panikstörung ohne Agoraphobie. Alle Studienteilnehmer waren Rechtshänder. Das Hörvermögen war unbeeinträchtigt und auch das Sehvermögen der beiden Gruppen war normal oder mit einer Sehhilfe korrigiert.

Zur Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchungen wurden die Patienten gebeten, auf einem 80 cm entfernten Computerbildschirm einen Film anzusehen. Während des Filmschauens wurden akustische Stimuli präsentiert. Diese wurden in zehn neutrale Geräusche (diverse Naturgeräusche) und zehn Arten von Herztönen unterteilt. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, ihre Aufmerksamkeit nicht auf die akustischen Signale zu richten. Sämtliche Geräusche waren einheitlich in der Frequenz (44,1 Hz), im Geräuschpegel (60 dB) und in der Tondauer (650 ms). Das Interstimulus-Intervall wurde mit 550 ms angegeben.

Zheng et al. (8) nutzten in der Studie ein Umkehr-Standard-Devianz-Paradigma. Dieses Verfahren wurde verwendet, um die Antworten der EKPs auf physikalische Reize zu vergleichen (117).

Zheng et al. (8) unterteilten die Versuchsreihe in zwei experimentelle Blöcke. Im ersten Block wurden die neutralen Stimuli als Standardtöne und die Herztöne als abweichende Reize präsentiert. Im zweiten Block erfolgte die Umkehr der Stimuli. Hier fungierten die neutralen Stimuli als Devianzen und die Herztöne als Standardstimuli. Die Anzahl der Standardstimuli betrug 200, im Gegensatz hierzu wurden fünfzig Devianzen dargestellt. Hintergrund der Studie war die Annahme, dass bei den Patienten eine Hypervigilanz gegenüber potenziell angstbehafteten Stimuli vorherrsche und diese Aufmerksamkeitsstörung eine relevante Rolle in der Entstehung der Erkrankung spiele.

Die Resultate zeigten, dass die Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte MMN-Amplitude als Reaktion auf mögliche bedrohliche Geräusche und eine verringerte MMN-Amplitude als Antwort auf die Präsentation von neutralen akustischen Stimuli hatten. Ferner zeigte sich ausschließlich an zwei Elektroden (F4 und Cz) eine Verzögerung der MMN-Latenz. Zheng et al. (8) schlussfolgerten aus den Befunden, dass die Panikstörung mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber angstausslösenden Stimuli und gleichzeitig mit einer reduzierten Empfindlichkeit auf neutrale Reize einhergeht.

Die Auswahl der neutralen Geräusche war heterogener als die der angstassoziierten Geräusche, was als Limitation der Studie betrachtet werden kann. Mögliche psychiatrische Komorbiditäten der Patienten stellten kein Ausschlusskriterium der Studie von Zheng et al. (8) dar. Somit kann ein hiermit verbundener potenzieller Einfluss auf den Verlauf der MMN nicht ausgeschlossen werden. Keine der vorgestellten Studien weist eine Patientenzahl von mehr als 15 Personen auf, was eine deutliche Limitation der publizierten Ergebnisse darstellt.

## 2.12 Forschungsfragen und Hypothesen

Die MMN stellt einen soliden untersuchten Parameter zur Identifizierung einer defizitären zentralnervösen Aufnahme, Verarbeitung und Bewertung von Informationen bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen dar. Die aktuelle Datenlage der MMN bei der Panikstörung ist einerseits durch eine Heterogenität und andererseits durch eine niedrige Patientenzahl der jeweiligen Studien gekennzeichnet.

Nach aktuellem Kenntnisstand stellt die vorliegende Arbeit die Studie mit dem bisher größten Stichprobenumfang dar, die sich mit der Untersuchung der MMN bei Patienten mit Panikstörung beschäftigen.

In dieser EEG-Studie soll untersucht werden, ob sich Veränderungen der MMN in einer größeren Patientengruppe nachweisen lassen. Die Zielstellung beinhaltet, mögliche Unterschiede zu erkennen und Erklärungsansätze zu bilden.

Folgende Forschungsfragen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

Welche Veränderungen der MMN weisen Patienten mit Panikstörung gegenüber gesunden Kontrollprobanden auf?

Welche Veränderungen der MMN lassen bei Patienten mit Panikstörung auf bestehende kognitive Defizite im Sinne einer Informationsverarbeitungsstörung schließen?

Folgende Hypothesen sollen in der vorliegenden Arbeit überprüft werden:

Hypothese 1:

In der Patientengruppe ist eine reduzierte MMN-Amplitude zu beobachten.

Hypothese 2:

Die in der Tonhöhe (Frequenz) abweichenden Stimuli weisen in der Patientengruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe keine signifikanten Gruppenunterschiede auf.

Hypothese 3:

Hinsichtlich der Latenz findet sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

## 3 Methoden

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Studie, die vom Ethikkomitee der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/ 129/ 08) genehmigt wurde und der aktuellen Deklaration von Helsinki folgt. Ferner erfolgte die Registrierung bei ClinicalTrials.gov unter der Kennung NCT01788800.

### 3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer und Testverfahren

Die Rekrutierung von 35 Patienten sowie 42 gesunden Kontrollprobanden wurde über die Spezialambulanz für Angsterkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte durchgeführt. Die Diagnose der Panikstörung bzw. der Ausschluss von (anderen) psychischen Erkrankungen erfolgte durch einen erfahrenen Diagnostiker auf Basis des Mini-International Neuropsychiatric-Interviews (M. I. N. I.) (118).

Die Patientengruppe war Teil einer Studie, in der der Einfluss von aerobem Training auf den Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie bei Patienten mit Panikstörung untersucht wurde (119).

Untersucht wurden Patienten und gesunde Personen der Kontrollgruppe im Alter von 18 bis siebenzig Jahren. Die Teilnehmer wurden über das weitere Vorgehen ausführlich aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einwilligungserklärung. Zu den Einschlusskriterien für die Patienten zählten das Vorliegen einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie gemäß DSM-IV, die Möglichkeit der regelmäßigen Therapieteilnahme sowie die Fähigkeit zur Kommunikation mit dem Untersucher und zum Ausfüllen der Fragebögen bzw. Skalen. Einschlusskriterien für die gesunden Kontrollen waren die Fähigkeit zum Ausfüllen der Fragebögen und das Fehlen einer Angststörung oder anderweitigen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen anderer schwerer psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen, akute Suizidalität, die Einnahme von Psychopharmaka, Drogenkonsum, eine Schwangerschaft oder Stillzeit.

Nach Aufnahme in die Studie wurde jedem Teilnehmer eine codierte Nummer zugeordnet, die eine Pseudonymisierung der Daten gewährleistete. Der Schweregrad der Angstsymptome wurde anhand der Hamilton-Angstskala (englisch: Hamilton Anxiety Rating Scale [HAM-A]) (120), der Panik- und Agoraphobie-Skala (englisch: Panic and Agoraphobia Scale [PAS]) (121) und des Beck-Angst-Inventars (englisch: Beck Anxiety Inventory [BAI]) (122) beurteilt. Die Hamilton-

Depressionsskala-17 (englisch: Hamilton Rating Scale For Depression-17 [HAMD-17]) (123) und das Beck-Depressionsinventar-II (englisch: Beck's Depression Inventory-II [BDI-II]) (124) dienten zur Beurteilung des Schweregrades von depressiven Symptomen.

### 3.2 Hörstimulation

Alle EEG-Untersuchungen fanden im neurophysiologischen Labor der Psychiatrischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte statt. Die Studienteilnehmer hielten sich während der Untersuchung allein in einem schalldichten, elektrisch und optisch isolierten Raum auf. Dort nahmen sie auf einem Stuhl Platz, der ein höhenverstellbares Nackenkissen bot. Die akustischen Reize wurden ihnen binaural über Kopfhörer dargeboten. Die Teilnehmer erhielten die Anweisung, die Augen geöffnet zu halten und einen Fixierungspunkt auf dem Bildschirm zu betrachten. Es erfolgte die Wiedergabe von 1.800 Tonreizen (80 dB Schalldruckpegel, englisch: Sound Pressure Level [SPL]). Standardtöne (80 %) wiesen eine Frequenz von 1.000 Hz und eine Dauer von 90 ms (Anstiegs- und Abfallzeit von 10 ms) auf. Die frequenzabweichenden Töne (10 %) stellten eine Frequenz von 1.200 Hz dar. Die in der Dauer abweichenden Töne waren 50 ms lang (Anstiegs- und Abfallzeit von 10 ms). Auf abweichende Töne folgte stets ein Standardton. In einer pseudozufälligen Sequenz zwischen 350 und 650 ms (Mittelwert:  $500 \pm 110$  ms) hoben sich temporäre Intervalle ab.

### 3.3 Elektroenzephalografische Daten

Ein dem internationalen 10-20-System entsprechendes 32-Kanal-EEG wurde neben den Teilnehmern aufgebaut. Zunächst wurde der Kopfumfang der Probanden mit einem Bandmaß ermittelt und eine entsprechende EEG-Haube (EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland) ausgewählt. Befand sich der Kopfumfang zwischen zwei Haubengrößen, wurde die kleinere gewählt. Die Mitte des Schädels wurde markiert und die Referenzelektrode (Ref) zugeordnet.

Vor Anbringen der Elektroden wurde die Kopfhaut der Probanden mit einer Nuprep-Peelingpaste präpariert und ECI-Elektroden-Gel aufgetragen, um die Leitfähigkeit zu verbessern. Nach dem Anbringen aller Ringelektroden wurden die Impedanzen überprüft, die unter 10 k $\Omega$  liegen mussten. War dies nicht gegeben, wurde entsprechend justiert. Zur Artefaktkontrolle wurde ca. 1–2 cm

lateral des linken Auges, am äußeren Canthus, eine weitere Elektrode (Lo1) angebracht und somit ein horizontales Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet.

Als Ref wurde Fcz bestimmt und als Erdungselektrode (englisch: Ground Electrode [Gnd]) wurde Fpz genutzt. Die Aufzeichnungen der EEGs wurden mithilfe eines Rekorders (Neuroscan SynAmps Model 5083, El Paso, TX) und eines Differenzierungsverstärkers der Firma Brainvision (Brainvision-Brainamp-Verstärker) durchgeführt. Mithilfe der Brainvision-Analyzer-Software Version 1.1 wurden die abgeleiteten EEGs durch einen DELL-Computer digitalisiert.

Die Studienteilnehmer sollten die Augen geöffnet lassen und eine entspannte Sitzposition einnehmen, in der sie ihre Muskelaktivität für die Aufnahmen auf ein Minimum reduzieren konnten. Des Weiteren wurden die Probanden dazu aufgefordert, nach vorne auf ein vor ihnen befindliches Blatt Papier mit einem Kreis zu blicken, der als Fixationspunkt diente. Die einzelnen Versuchsteilnehmer wurden gebeten, nicht zu sprechen, die Beine nicht zu überschlagen, nicht Kaugummi zu kauen, das Blinzeln zu minimieren und jegliche Kopfbewegung zu unterlassen. Mobiltelefone waren auszuschalten.

Vor der Aufzeichnung der AEPs wurde ein sechsminütiges Ruhe-EEG durchgeführt, das auf mögliche pathologische Veränderung überprüft wurde. Ferner wurden die Studienteilnehmer gebeten, temporär die Augen geschlossen zu halten und wieder zu öffnen.

Es konnte ein positiver Berger-Effekt (125) beobachtet werden. Dieser Test beschreibt eine Veränderung der elektroenzephalografischen Aktivität beim Öffnen der Augen und wird als positiv bezeichnet, wenn sich keine pathologischen Veränderungen zeigen. Wird ein EEG bei einer wachen Person mit geschlossenen Augen abgeleitet, so wird eine niederfrequente Hirnaktivität mit großen Amplituden registriert (Alpha-Wellen, 8–13 Hz) (126). Öffnet die Person die Augen wieder, erfolgt eine Suppression des Alpha-Rhythmus und die Hirnaktivität wird durch Beta-Wellen (14–30 Hz) (126) ersetzt. Die Blockade der Alpha-Wellen wird auch als ‚visuelle Blockade‘ oder ‚On-Effekt‘ (126) bezeichnet. Werden die Augen wieder geschlossen, kehrt die Hirnaktivität wieder in den Alpha-Rhythmus zurück (‚Off-Effekt‘). Der Wechsel vom Alpha-EEG zum Beta-EEG beim Öffnen der Augen, mit einhergehender Suppression der Alpha-Aktivität, wird als positiver Berger-Effekt bezeichnet und beschreibt ein unauffälliges EEG.

Durch die BrainAmp-Hardware (Brain Products GmbH, München, Deutschland) und einer Abtastrate von 250 Hz (Einstellung des Hochpassfilters bei 0,016 Hz) erfolgte die Aufzeichnung der elektroenzephalografischen Daten mit Bezug auf die Elektrode Fcz. Brain Vision Analyzer 2.0 (Brain Products, München, Deutschland) und EEGLab Version v13.1.1 (127) wurden zur Offline-MMN-Analyse genutzt.

Die Korrektur von etwaigen Artefakten wurde mit den eeglab-Plugins Artifact Subspace Reconstruction Version 0.13 (128) und Automatic Artifact Removal Version 1.3 durchgeführt. Nach dem Filtern (Hochpass: 0,5 Hz, Ordnung 2; 50-Hz-Sperrfilter; Null-Phasenverschiebung-Butterworth-IIR-Filter) und der Unterdrückung von Artefakten erfolgte die Übertragung der Daten auf den gemeinsamen Durchschnitt. Anschließend wurden die Daten mit einem 30-Hz-Tiefpass gefiltert (Ordnung 2).

Ferner wurde die Segmentierung der Daten durchgeführt (-150 bis 300 ms) und anschließend die Korrektur zur Baseline vorgenommen (-150 bis 0 ms). Die Mittelung fand für jeden Teilnehmer und jede Stimulusbedingung statt. Durch Subtrahieren der durch Standards hervorgerufenen Wellenformen von den durch Abweichungen an den Fcz- und Fz-Elektroden entstandenen Wellenformen wurde die MMN generiert. Bei etwa 10 ms um den Peak fand die Extraktion der MMN als negative mittlere Amplitude statt. Die Definition der MMN-Amplitude wurde als der Peak mit den niedrigsten Werten zwischen 170 und 270 ms (Dauer-MMN) sowie 110 und 240 ms (Frequenz-MMN) (71) bestimmt.



Abbildung 4 stellt das verwendete Elektrodenschema, das aus Grassnickel et al. (129) übernommen wurde, grafisch dar. Anzumerken ist hierbei die spiegelverkehrte Betrachtung.

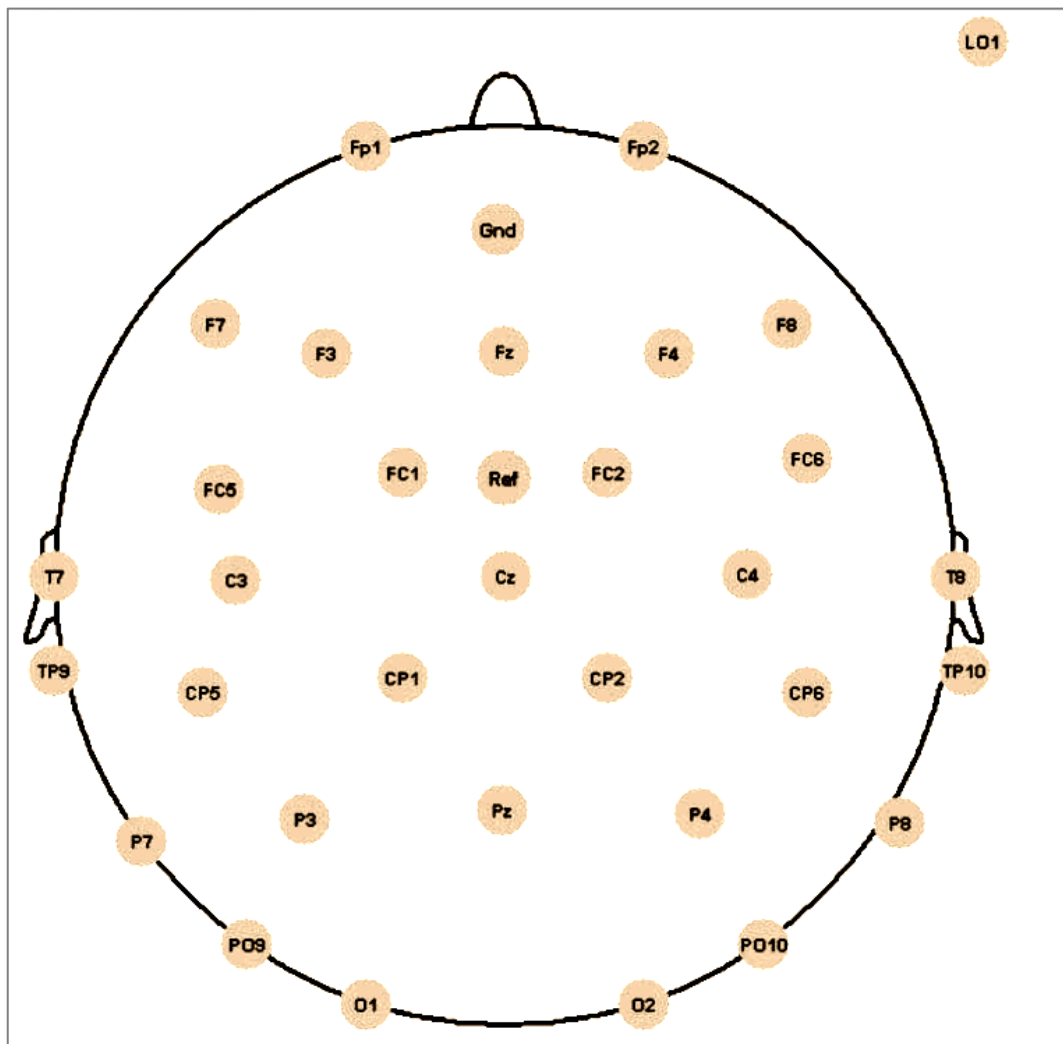


Abbildung 4: Elektrodenschema, das in den EEG-Untersuchungen verwendet wurde

Quelle: entnommen aus Grassnickel et al. (129)

### 3.4 Statistische Analyse

Zunächst wurde eine Stichprobenbeschreibung mittels t-Test und Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Diese dienen zum Vergleich zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Die multivariate Analyse der Kovarianz (englisch: Multivariate Analysis of Covariance [MANCOVA]) wurde verwendet, um die MMN-Amplitude und die MMN-Latenz der evozierten Potenziale zum Baseline-Zeitpunkt zu ermitteln. Dabei wurden in wiederholten Messungen die Subjektfaktoren Geschlecht und

Gruppe (Patienten und Gesunde) und die subjektinternen Faktorelektroden (Fz und Cz) verglichen. Zusätzlich wurde das Alter als Kovariate untersucht.

Etwaige Korrelationen zwischen der Dauer der MMN und dem Schweregrad der Angst sowie den allgemeinen somatischen Symptomen (berechnet als Summe der HAM-A-Punkte 7–10 zur Messung der allgemeinen muskulären somatischen Symptome, der allgemeinen sensorischen somatischen Symptome, der kardiovaskulären Symptome und der Atemwegsbeschwerden) wurden mit Pearson-Korrelationen ausgewertet (71). Zugrunde gelegt wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ .

### 3.5 Verwendete psychologische Fragebögen

#### HAM-A

HAM-A (120) ist ein standardisierter Fremdbeurteilungstest zur Beurteilung der Ausprägung allgemeiner Angst und der Bestimmung des Schweregrades der Angstsymptome. Das testpsychologische Verfahren besteht aus 14 Items. Sieben davon betreffen die somatischen Komponenten (allgemeine muskuläre Symptome, allgemeine sensorische Symptome, kardiovaskuläre Symptome, pulmonale Symptome, gastrointestinale Symptome, urogenitale Symptome und vegetative Symptome) und sechs die psychischen Komponenten der Angst (ängstliche Stimmung, Spannung, Furcht, Leistungsbeeinträchtigung, Schlafstörungen, Depressivität). Das letzte Item beruht ausschließlich auf dem Eindruck des Untersuchers und erfasst Auffälligkeiten während des Testverfahrens wie bspw. psychomotorische Unruhe, Blässe und vermehrtes Schwitzen. Zur Beurteilung steht bei jedem Item eine fünfstufige Skala (0–4) zur Verfügung. Je höher der Zahlenwert ist, desto stärker ist das jeweilige Symptom ausgeprägt. Am Ende wird ein Gesamtsummenwert aufaddiert. Ein Ergebnis von 10–19 Punkten stellt eine leicht ausgeprägte, von 20–29 Punkten eine mittelschwere und von über 30 Punkten eine schwere Symptomatik dar. Der maximal zu erreichende Summenwert beträgt 56 Punkte. (120).

#### BAI

Beim BAI (122) handelt es sich um einen standardisierten Selbstbeurteilungstest, der zur Einschätzung der Schwere von Angst dient. Der BAI beinhaltet 21 Items zur Erfassung psychischer und

somatischer Symptome, wobei die Ausprägung der Symptome jeweils auf einer vierstufigen Skala (0–3) beurteilt werden kann. Ein höherer Wert entspricht auch hier einer stärkeren Ausprägung des jeweiligen Symptoms. Insgesamt erfassen fünf Items kognitive Aspekte der Angst, 13 Items messen physiologische Symptome und drei Items beziehen sich sowohl auf somatische als auch auf kognitive Symptome. Der maximale Summenwert beträgt 63 Punkte. Die Interpretation des Testergebnisses erfolgt durch Addition der Punkte. Hierbei wird zwischen einer leicht (0–7 Punkte) und einer mild (8–15 Punkte) ausgeprägten Ängstlichkeit, einem mittleren Niveau (16–25 Punkte) und einer klinisch relevanten Angstsymptomatik (> 26 Punkte) unterschieden (122).

## PAS

Die PAS (121) kann sowohl als Selbst- als auch als Fremdbeurteilungsbogen genutzt werden. In der vorliegenden Studie wird sie als Selbstbeurteilungsbogen eingesetzt und richtet sich an Angstpatienten, um den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen. Sie besteht aus insgesamt 13 Items, die wiederum aus fünf Subscores bestehen und auch getrennt ausgewertet werden können. Diese fünf Subscores behandeln ‚Panikattacken‘, ‚Einschränkungen im Alltag‘, ‚agoraphobe Vermeidung‘, ‚antizipatorische Angst‘ sowie ‚Sorgen um die eigene Gesundheit‘ (130). Mit einem zusätzlichen Item kann festgestellt werden, ob die Panikattacke erwartet oder unerwartet auftrat. Zur Beurteilung des Schweregrades der Symptomatik steht eine fünfstufige Skala zur Verfügung (nicht vorhanden, gering, mäßig, schwer, sehr schwer). Bei der Auswertung wird für jeden Bereich ein Subscore gebildet. Zur Beurteilung des Schweregrades wird am Ende ein Gesamtsummenwert aufaddiert, der wie folgt gewertet wird: eine erreichte Punktzahl von 0–8 Punkten spricht für eine grenzwertige Symptomatik oder eine in Remission befindliche Störung. Bei 9–18 Punkten liegt eine leichte Form vor. Eine Punktzahl von 19–28 Punkten entspricht einer mittelschweren Form. Eine schwere Form wird bei 29–39 Punkten und eine sehr schwere Form ab einem Score von über 40 Punkten diagnostiziert (121).

## M. I. N. I.

Bei dem M. I. N. I. (118) handelt es sich um ein standardisiertes Testverfahren zur Erfassung von psychiatrischen Erkrankungen auf der Grundlage des DSM-IV und der ICD-10 (118). Das Screening-Verfahren umfasst die Abfrage von 19 verschiedenen Modulen, die in Tabelle 5 dargestellt

sind. Zu jedem Modul stehen vorformulierten Fragen mit zwei Antwortmöglichkeiten (Ja oder Nein) zur Verfügung, die Hauptkriterien und Nebenkriterien der einzelnen Diagnosen abfragen. Im letzten Schritt wird geprüft, ob die etwaigen Symptomkombinationen zur Diagnosestellung ausreichen. Wird eine Frage verneint, besteht die Möglichkeit den Komplex zu überspringen.

Tabelle 5: Darstellung der M. I. N. I.-Module und der Zeitkriterien

<b>Krankheitsbild</b>	<b>Zeitraumen</b>
Episode einer Major Depression	in den vergangenen zwei Wochen
Dysthymie	in den vergangenen zwei Wochen
Suizidalität	aktuell
Manie	aktuell und in der gesamten Lebenszeit
Panikstörung	aktuell und in der gesamten Lebenszeit
Agoraphobie	aktuell
soziale Phobie	aktuell
spezifische Phobie	aktuell
Zwangsstörung	aktuell
GAS	in den vergangenen sechs Monaten
Alkoholmissbrauch	in den vergangenen zwölf Monaten
Alkoholabhängigkeit	in den vergangenen zwölf Monaten
Drogenmissbrauch (nichtalkoholisch)	aktuell
Drogenabhängigkeit (nichtalkoholisch)	aktuell
psychotische Störungen	aktuell und in der gesamten Lebenszeit
Bulimia nervosa	in den vergangenen drei Monaten
Anorexia nervosa	in den vergangenen drei Monaten
PTBS	aktuell
antisoziale Persönlichkeitsstörung	in der gesamten Lebenszeit

GAS = Generalisierte Angststörung; PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung

Quelle: eigene Darstellung nach Sheehan et al. (118)

## BDI-II

Als BDI-II (124) wird ein aus 21 Items bestehendes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik bezeichnet (131). Im Vergleich zum BDI wurden vier Items (Gewichtsverlust, Veränderung des Körperschemas, gedankliche Beschäftigung mit körperlichen Symptomen und berufliche Probleme) durch vier neue Kategorien (Energieverlust, Konzentrationsprobleme, Gefühl der Wertlosigkeit und Erregung) ersetzt. Ferner wurden im BDI-

II zwei Items bezugnehmend auf das Schlafverhalten und den Appetit umformuliert, sodass sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme erfasst werden kann. Zu den 21 Symptomen der Depression werden jeweils vier Aussagen präsentiert. Es wird die Aussage ausgewählt, die am ehesten der Befindlichkeit der vergangenen zwei Wochen entspricht. Die Interpretation des Testergebnisses erfolgt wieder durch Addition der Punkte. Je höher der Gesamtscore, desto schwerer ist die depressive Symptomatik. Hierbei wird zwischen keiner (0–8 Punkte), einer minimalen (9–13 Punkte), einer leicht (14–19 Punkte), einer mittelschwer (20–28 Punkte) und einer schwer (29–63 Punkte) ausgeprägten Depression unterschieden (124).

### HAMD-17

Die HAMD-17 (123) wird zur Erfassung von depressiver Symptomatik genutzt. In der vorliegenden Studie wird die ursprüngliche Fassung mit 17 Items verwendet. Ferner existieren noch zwei erweiterte Versionen mit 21 und 24 Items (132, 133). Bei der HAMD-17 handelt es sich um einen Fremdbeurteilungsbogen für die Einschätzung der Schwere einer depressiven Störung. Hinsichtlich der Auswahl bei der Abfrage der depressiven Symptome, orientiert sich die HAMD-17 an den diagnostischen Kriterien der ICD-10. Die Subscores bestehen sowohl aus fünfstufigen (0–4) als auch aus dreistufigen (0–2) Skalen. Je höher der addierte Punktwert, desto ausgeprägter ist die depressive Symptomatik. Folgende Cut-off-Werte können erreicht werden: keine Depression (0–8 Punkte), leichte Depression (9–16 Punkte), mittelschwere Depression (17–24 Punkte) und schwere Depression (> 25 Punkte). Bei der hier genutzten Version können Punktwerte von 0 bis 51 erreicht werden.

## 4 Ergebnisse

Tabelle 6, die modifiziert von Rentzsch et al. (71) übernommen wurde, zeigt die deskriptive Statistik der erhobenen Stichprobe. Hieraus geht hervor, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der gesunden Probandenkontrollgruppe hinsichtlich des Alters, der Geschlechterverteilung und der Händigkeit bestehen.

Tabelle 6: Demografische Merkmale der Stichprobe

	Patienten (n = 35)		gesunde Kontrollen (n = 42)		statistische Verteilungskennwerte	
Geschlecht weiblich	n = 15	43 %	n = 16	38 %	Chi <sup>2</sup> (1) = 0,18	p = 0,6
Händigkeit rechts	n = 32	91 %	n = 40	95 %	Chi <sup>2</sup> (1) = 0,59	p = 0,7
Alter [Jahre]	M = 31,5	SD = 6,9	M = 34,1	SD = 9,8	t (75) = 1,30	p = 0,19
Erkrankungsalter [Jahre]	M = 28,7	SD = 7,8	Erkrankungsdauer [Monate]	M = 42,1		SD = 55,5

Quelle: eigene Darstellung nach Rentzsch et al. (71)

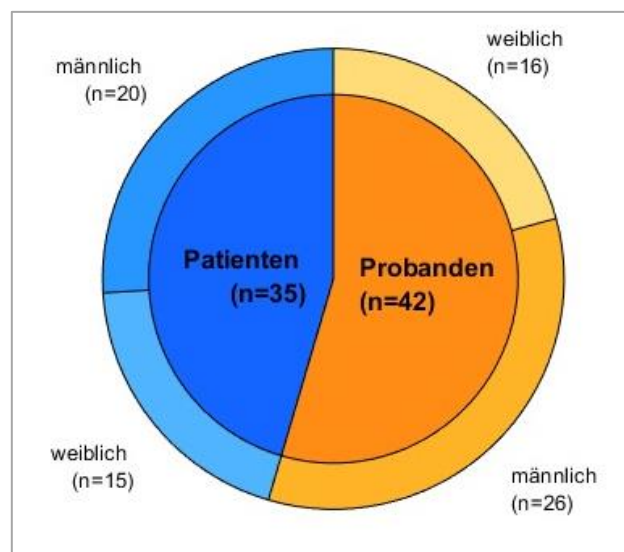


Abbildung 5: Darstellung des Verhältnisses der Geschlechterverteilung zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 7, modifiziert übernommen von Rentzsch et al. (71), zeigt die klinischen Charakteristika der Stichprobe, bestehend aus den erhobenen Daten (HAM-A, BAI, PAS, HAMD-17 und BDI-II) in der Gruppe der Patienten und der Probanden (gesunde Kontrollen), mit Mittelwert (M) und

Standardabweichung (SD). Die statistischen Verteilungskennwerte wurden ebenfalls erhoben. In der Patientengruppe zeigen sich in allen Fragebögen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant höhere Werte, was auf eine stärkere Ausprägung von allgemeiner Angst, eine Panikstörung sowie eine depressive Symptomatik hinweist (71).

Tabelle 7: Klinische Merkmale der Stichprobe

	Patienten (n = 35)		gesunde Kontrollen (n = 42)		statistische Verteilungskennwerte	
	M	SD	M	SD		p
HAM-A	19,1	9,3	2,1	2,8	t (39,06) = 10,41	.0001
BAI	18,1	10,2	1,7	2,1	t (36,34) = 9,41	.0001
PAS	18,7	8,9	0,1	0,3	t (34,1) = 12,31	.0001
HAMD-17	6,8	4,5	0,5	0,9	t (36,07) = 8,31	.0001
BDI-II	12,0	9,0	1,6	2,1	t (37,26) = 6,84	.0001

Quelle: eigene Darstellung nach Rentzsch et al. (71)

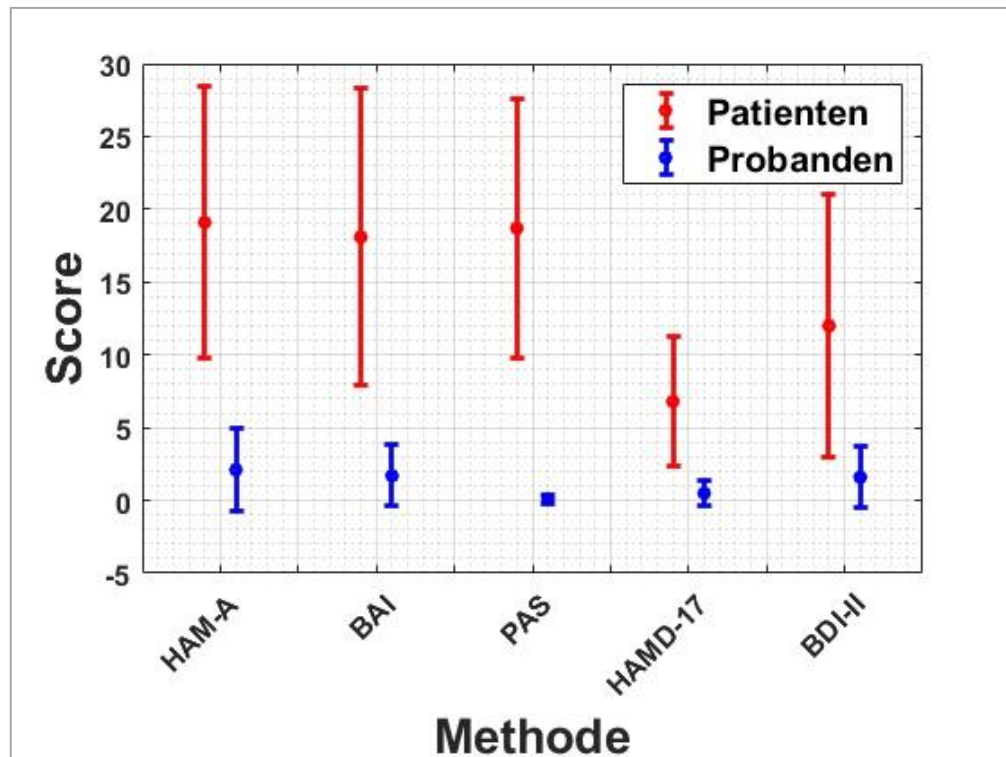


Abbildung 6: Darstellung der ausgewerteten psychologischen Fragebögen

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 6 zeigt die grafische Darstellung der psychometrischen Fragebögen mit den erreichten Scores der beiden Teilnehmergruppen mittels Boxplot-Diagramms. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigen sich höhere Score-Werte in der Patientengruppe.

Im Folgenden sind in den Tabellen 8 und 9 die MMN-Latenz und die MMN-Amplitude an der Cz- und Fz-Elektrode mit M und SD tabellarisch dargestellt, modifiziert nach Rentzsch et al. (71).

Tabelle 8: MMN-Latenz an der Cz- und der Fz-Elektrode

Latenz [ms]	Patienten n = 35		gesunde Kontrollen n = 42	
	M	SD	M	SD
Cz Frequenz [Hz]	175	37	167	38
Fz Frequenz [Hz]	178	31	179	37
Cz Dauer [ms]	221	23	225	22
Fz Dauer [ms]	222	26	224	25

Quelle: eigene Darstellung nach Rentzsch et al. (71)

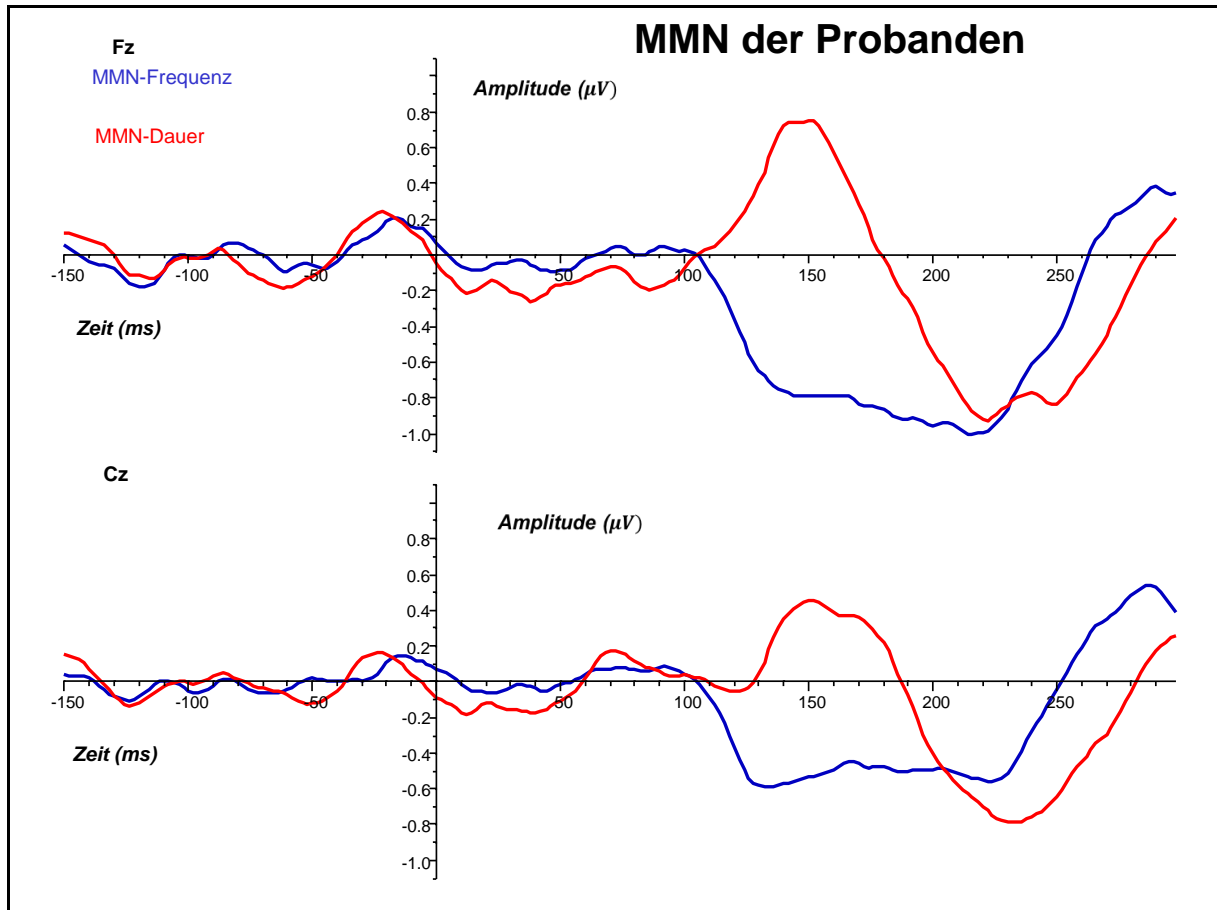
Tabelle 9: MMN-Amplitude an der Cz- und der Fz-Elektrode

Amplitude [ $\mu$ V]	Patienten n = 35		gesunde Kontrollen n = 42	
	M	SD	M	SD
Cz Frequenz [Hz]	-0,95	0,59	-0,97	0,71
Fz Frequenz [Hz]	-1,37	0,86	-1,40	0,93
Cz Dauer [ms]	-0,64	0,44	-0,92	0,63
Fz Dauer [ms]	-0,82	0,56	-1,17	0,79

Quelle: eigene Darstellung nach Rentzsch et al. (71)



Abbildung 7 zeigt einen Ausschnitt der MMN der gesunden Probanden an der Cz- und der Fz-Elektrode. Abgebildet sind die Frequenz und die Dauer des Differenzpotenzials. Die MMN-Dauer und MMN-Frequenz sind in den Farben rot und blau dargestellt. Das kann auch auf die folgende Abbildung 8 übertragen werden.

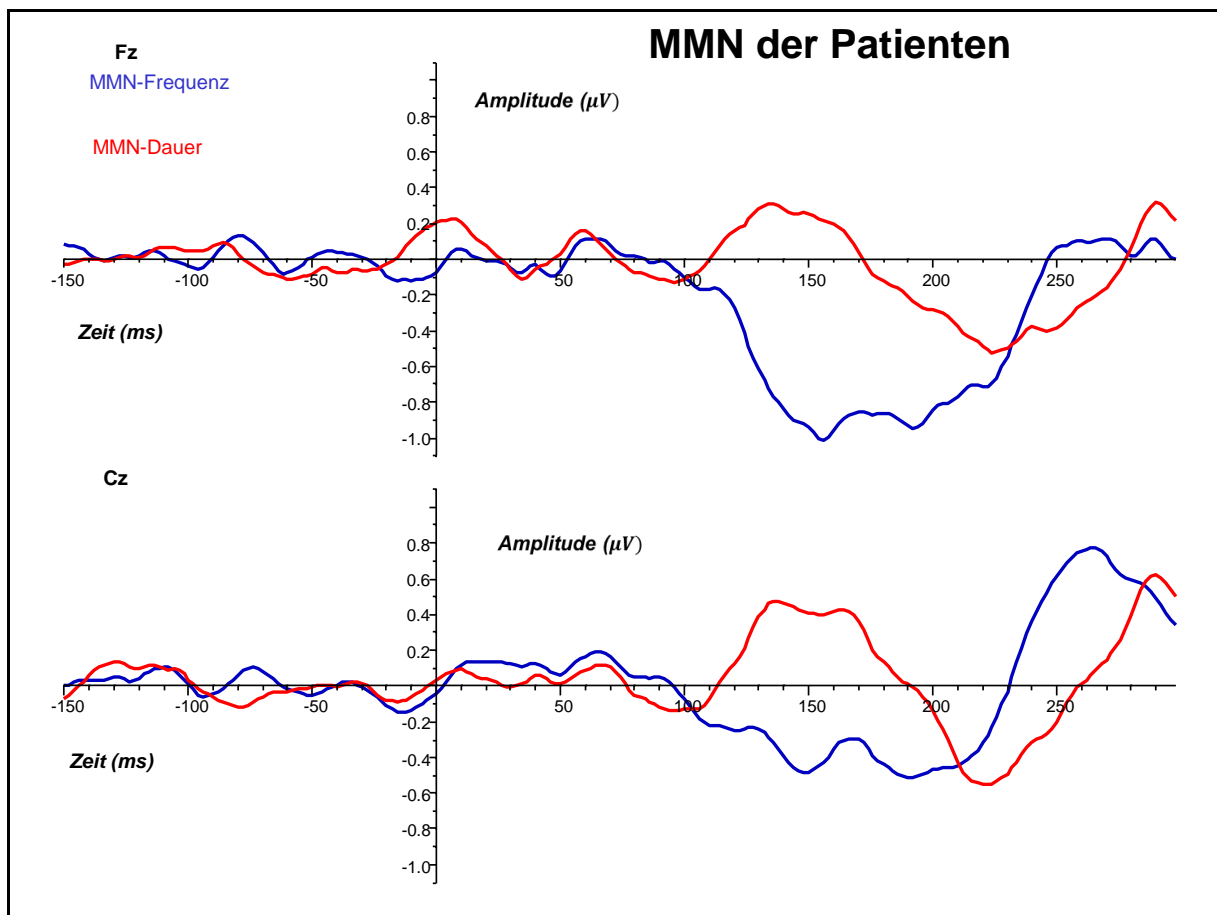


Die x-Achse bildet die Zeiteinheit in ms, während die y-Achse die Maßeinheit  $\mu\text{V}$  aufweist.

Abbildung 7: Frequenz und Dauer des Differenzpotenzials der Probanden an der Cz- und der Fz-Elektrode

Quelle: eigene Darstellung

Im Vergleich stellt sich in Abbildung 8 grafisch eine reduzierte Amplitude der Dauer-MMN an der Cz- und der Fz-Elektrode in der Patientengruppe dar.

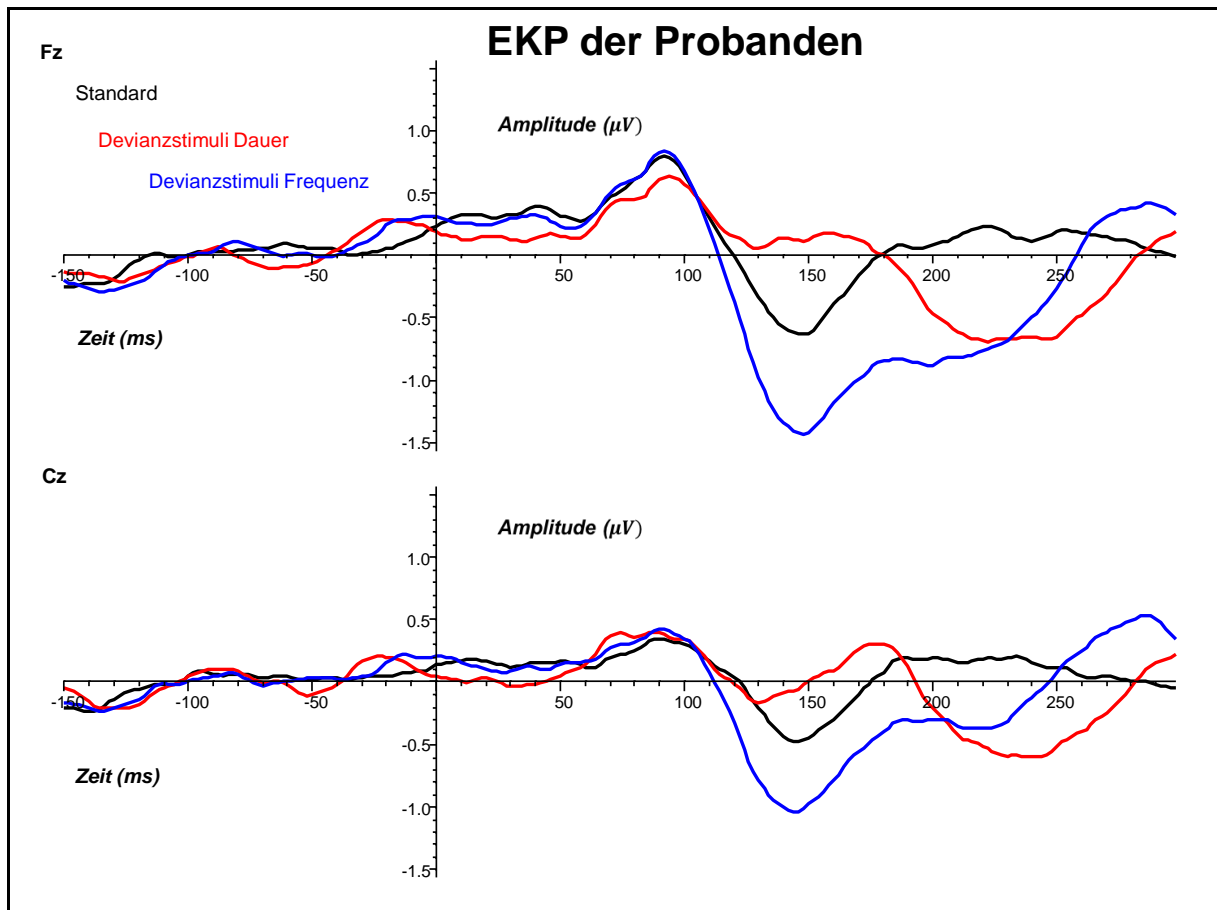


Die x-Achse bildet die Zeiteinheit in ms, während die y-Achse die Maßeinheit  $\mu\text{V}$  aufweist.

Abbildung 8: Frequenz und Dauer des Differenzpotenzials der Patienten an der Cz- und der Fz-Elektrode

Quelle: eigene Darstellung

In Abbildung 9 sind Ausschnitte der einzelnen evozierten Potenziale und der Standardtöne sowie die beiden Devianzenstimuli an der Cz- und der Fz-Elektrode der gesunden Probandengruppe zu sehen. Die Standardtöne sind schwarz markiert. Die beiden Devianzenstimuli sind in roter und blauer Farbe dargestellt. Dies kann auch auf die folgende Abbildung 10 übertragen werden.

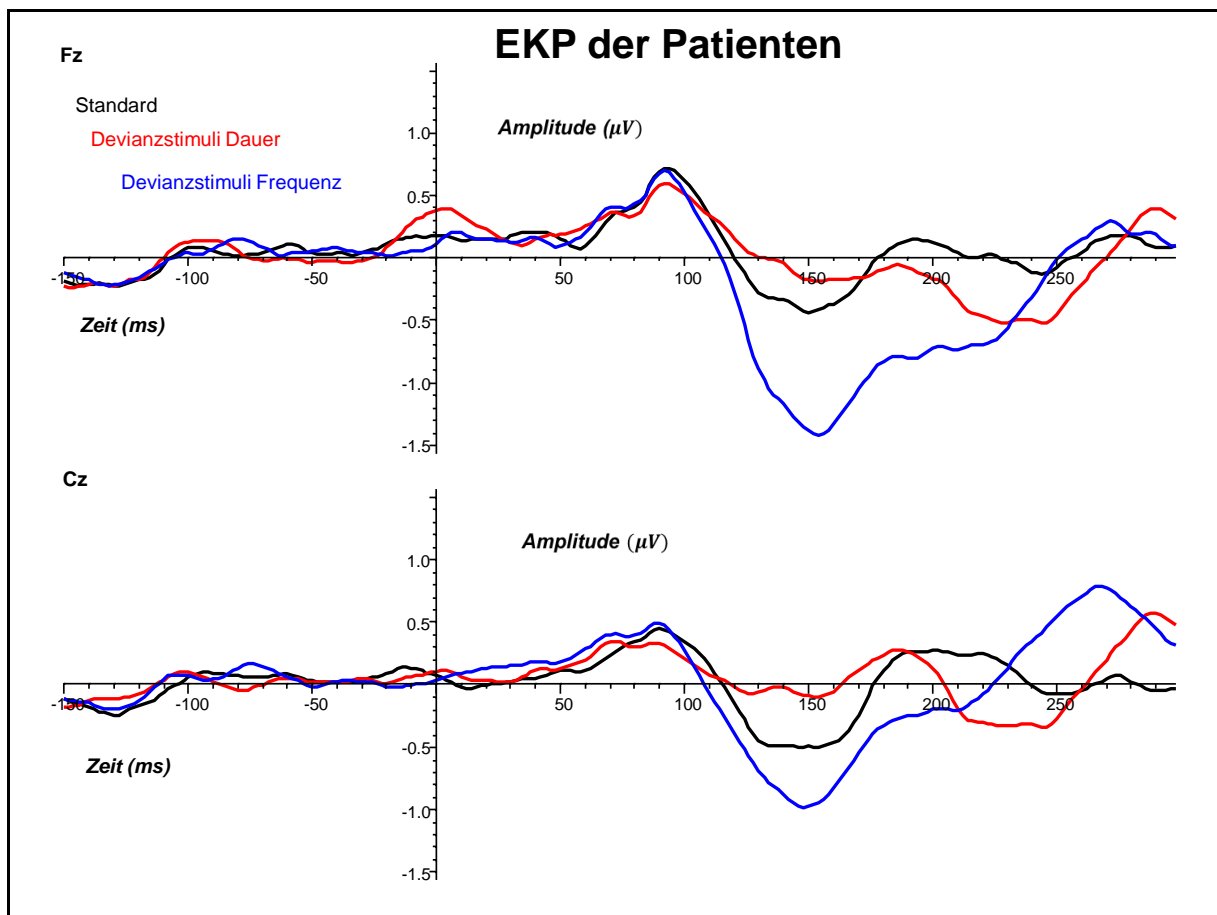


Die x-Achse bildet die Zeiteinheit in ms, während die y-Achse die Maßeinheit  $\mu V$  aufweist.

Abbildung 9: Standardtöne und beide Devianzenstimuli der Probanden an der Cz- und der Fz-Elektrode

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 10 zeigt Ausschnitte der einzelnen evozierten Potenziale und der Standardtöne sowie die beiden Devianzenstimuli an der Cz- und der Fz-Elektrode der Patienten.



Die x-Achse bildet die Zeiteinheit in ms, während die y-Achse die Maßeinheit  $\mu V$  aufweist.

Abbildung 10: Standardtöne und beide Devianzenstimuli der Patienten an der Cz- und der Fz-Elektrode

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 11 stellt das Brain-Mapping für die Dauer-MMN beider Gruppen im Zeitbereich von 170–270 ms dar.

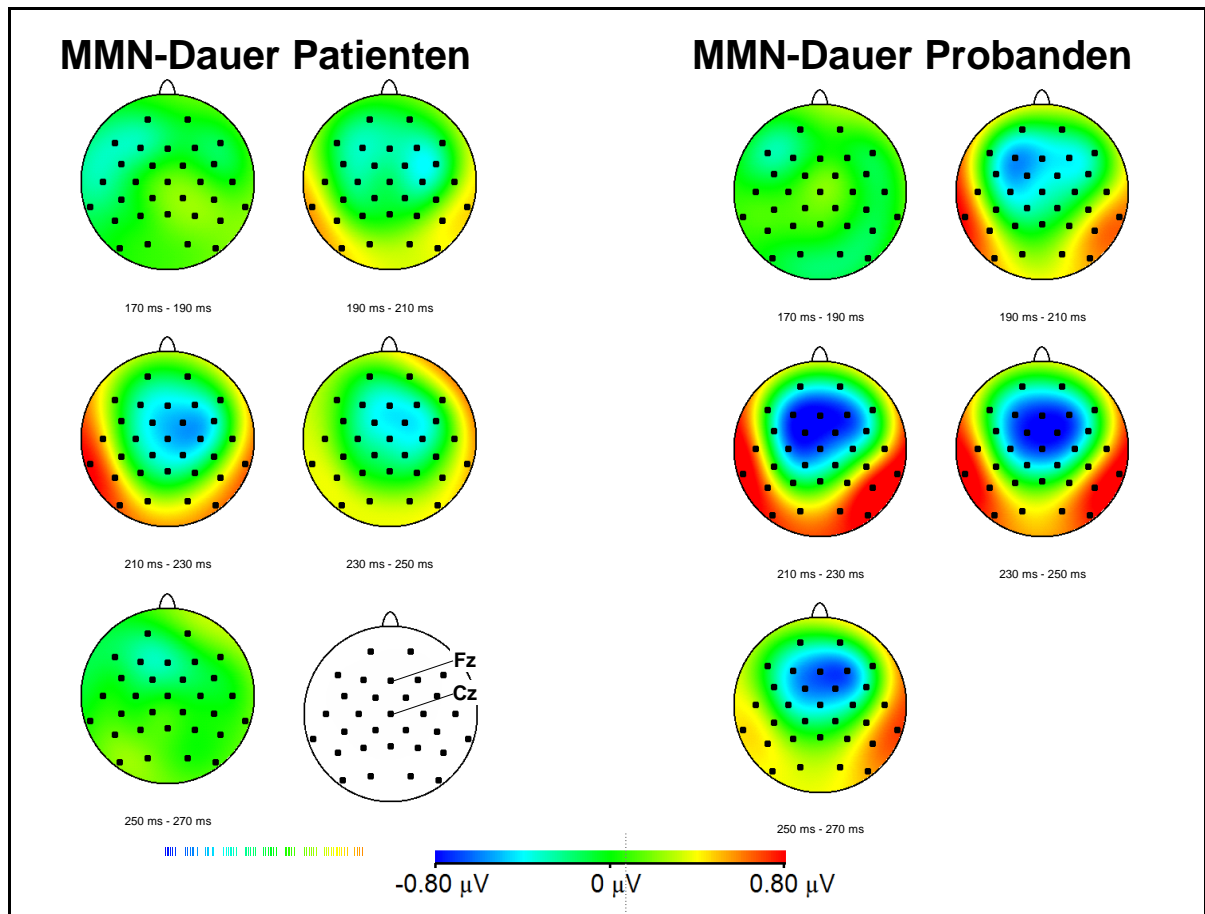


Abbildung 11: Topografische Karten der Spannungsverteilung über dem Skalp für die Dauer-MMN im Zeitbereich von 170–270 ms bei den Patienten und den gesunden Kontrollen

Quelle: eigene Darstellung

In der Gruppe der Patienten mit Panikstörung zeigt sich im Zeitbereich von 210–230 ms eine erhöhte zerebrale Aktivität im temporo-occipitalen Bereich. Die Gruppe der gesunden Kontrollen weist eine verstärkte elektroenzephalografische Aktivität im Messbereich von 190–250 ms im temporo-occipitalen Bereich beidseitig auf. Im Messbereich von 250–270 ms verbleibt sie ausschließlich rechtsseitig.

Abbildung 12 zeigt in der Gruppe der Patienten eine erhöhte zerebrale Aktivität für die Frequenz-MMN im Zeitbereich von 136–240 ms im temporo-occipitalen Bereich beidseitig.

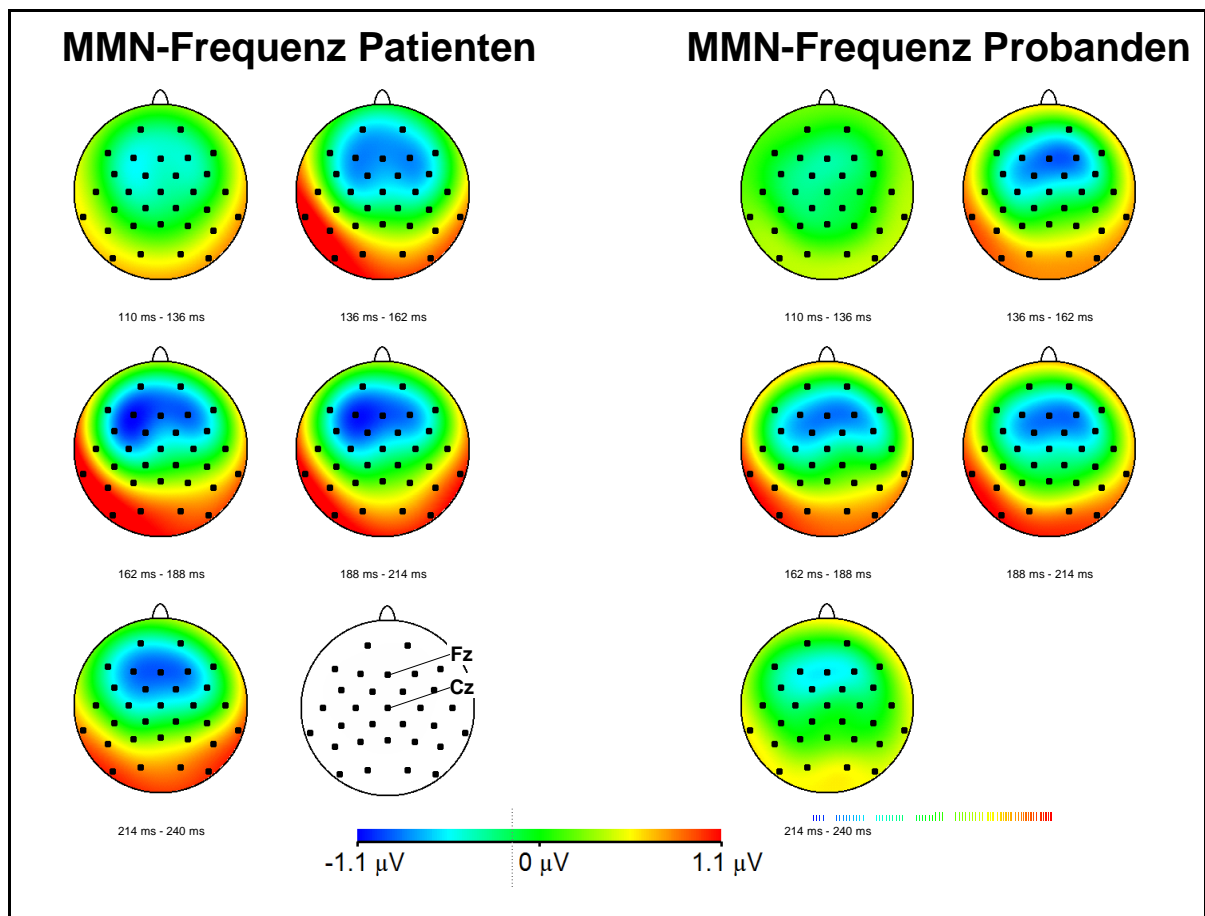


Abbildung 12: Topografische Karten der Spannungsverteilung über dem Skalp für die Frequenz-MMN im Zeitbereich von 110–240 ms bei den Patienten und den gesunden Kontrollen

Quelle: eigene Darstellung

Im Gegensatz hierzu findet sich in der Gruppe der gesunden Probanden eine erhöhte elektroenzephalografische Aktivität in derselben Hirnregion im Messbereich von 136–214 ms.

Die Berechnungen der MANCOVA für die MMN-Latenzzeit ergaben keinen signifikanten Haupteffekt zwischen beiden Gruppen ( $F [2, 72] = 0,39, p = 0,531$ ). Außerdem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für den Faktor ‚Geschlecht‘ ( $F [2, 72] = 0,262, p = 0,770$ ).

Die subjektinterne Faktorelektrode (Fz, Cz;  $F [2, 72] = 0,242, p = 0,786$ ) wies ebenfalls keine Signifikanz auf. Ferner zeigte sich ein statistischer Trend für einen Effekt der Kovariate ‚Alter‘

( $F [2, 72] = 2,850, p = 0,07$ ) (71). Die MANCOVA-Messungen für die MMN-Amplitude wiesen einen signifikanten Effekt des Zwischen-Subjekt-Faktors ‚Gruppe‘ ( $F [2, 72] = 3,863, p = 0,026$ ) auf.

Bezugnehmend auf den Zwischen-Subjekt-Faktor ‚Geschlecht‘ ( $F [2, 72] = 3,10, p = 0,73$ ) und die ‚subjektinterne Elektrode‘ (Fz, Cz;  $F [2, 72] = 1,782, p = 0,17$ ) der MMN zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Kovariate ‚Alter‘ hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die MMN ( $F [2, 72] = 1,134, p = 0,32$ ).

Mittels Post-hoc-Kovarianzanalyse (englisch: Analysis of Covariance [ANCOVA]) konnte ein signifikanter Bezug zwischen dem Hauptfaktor ‚Diagnose‘ und der Dauer der MMN-Amplitude ( $F [1, 73] = 7,32, p = 0,009$ ) ermittelt werden. Unter Zuhilfenahme des Post-hoc-ANCOVA-Tests gelang es jedoch nicht, eine etwaige signifikante Beziehung zwischen dem Hauptfaktor ‚Diagnose‘ und der Frequenz der MMN-Amplitude ( $F [1, 73] = 0,76, p = 0,78$ ) darzustellen (71).

Die Gruppenunterschiede in Bezug auf die Dauer der MMN-Amplitudendifferenz blieben auch dann signifikant, wenn Patienten mit ausgeprägter Symptomatik einer Depression ( $n = 3$ , wie durch einen HAMD-17-Score  $> 12$  definiert) von der Analyse ausgeschlossen wurden ( $F [1, 70] = 6,401, p = 0,014$ ). Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich der in der Dauer abweichenden MMN-Amplitude blieben auch unter Ausschluss aller Linkshänder in der Patientengruppe ( $n = 3$ ) und der gesunden Kontrollgruppe ( $n = 2$ ) signifikant ( $F [1, 68] = 7,166, p = 0,01$ ) bestehen (71). Zudem zeigte sich weder zwischen der in der Dauer divergenten MMN-Amplitude und dem Schweregrad der Angstsymptome (HAM-A,  $r = 0,01, p = 0,9$ ; PAS,  $r = -0,17, p = 0,3$ ; BAI,  $r = -0,04, p = 0,8$ ), noch zwischen der in der Dauer differentiellen MMN-Amplitude und der Symptomatik einer Depression (HAMD-17,  $r = -0,08, p = 0,6$ ; BDI-II,  $r = 0,05, p = 0,7$ ) eine statistisch signifikante Korrelation. Die Korrelation zwischen den Punkten 7–10 des HAM-A und den gemessenen somatischen Symptomen wies eine Signifikanz von  $r = 0,36, p = 0,04$  auf (71).

Zusammengefasst wurden den Studienteilnehmern drei Arten von Stimuli präsentiert: ein Standardstimulus und zwei abweichende Reize in Tonhöhe und Tonlänge. Zu jedem Stimulus konnten wiederum Amplitude und Latenz bestimmt werden. Die Latenz entsprach der Dauer zwischen Stimulus und Amplitude. Als wichtigstes Ergebnis kann festgehalten werden, dass sich die Amplitude der in der Dauer divergenten Reize zwischen den beiden Gruppen unterschieden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Ergebnisse der vorliegenden Studie im Kontext der Vorbefunde

In der vorliegenden Arbeit stellte sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer der MMN und dem Schweregrad der Panikstörung dar. Dieses Ergebnis ist konform mit den Studienergebnissen von Tang et al. (7). Die Kollegen konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen der MMN-Amplitude und dem Schweregrad der Angstsymptome nachweisen.

Tang et al. (7) wiesen bei den erkrankten Probanden unter der Verwendung desselben Paradigmas, das in dieser Studie verwendet wurde, ebenfalls eine verminderte MMN-Amplitude nach. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit vorherigen Studien, die eine defizitäre Informationsverarbeitung in der Gesichtsemotionserkennung bei Patienten mit Panikstörung beschrieben (115, 116).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Tang et al. (7) Hinweise auf eine gestörte Informationsverarbeitung komplexer Reize (Gesichtserkennung) bei Patienten mit Panikstörung aufzeigen konnten. Offen bleibt die Frage, ob die Patienten zwischen den unterschiedlichen negativen Gesichtsmerkmalen differenzieren konnten.

Die vorliegende Studie erbringt den Nachweis einer gestörten Informationsverarbeitung einfacher Stimuli durch die auditive MMN mittels Präsentation von Tönen. Die Forschungsgruppe von Tang et al. (7) stützte durch die Untersuchung der visuellen MMN mittels Gesichtserkennung die Annahme, dass bei der Panikstörung auch defizitäre kognitive Prozesse auftreten, die komplexe Stimuli betreffen.

Konträr zu diesen Ergebnissen stellte die Studiengruppe von Chang et al. (6) eine Assoziation zwischen der MMN-Amplitude und der Symptomschwere dar. Die Angstsymptomatik wurde in der Studie durch die PAS als Fremdbeurteilungsfragebogen, bestehend aus sieben Items, beschrieben (134).

Eine mögliche Erklärung für das divergente Ergebnis in der Studie von Chang et al. (6) stellt die Verwendung eines anderen Paradigmas dar, das durch die komplexere Struktur eine stimulusreiche Umgebung schaffen konnte. Es ist davon auszugehen, dass eine reizintensive Umgebung mit einer vermehrten Reizwahrnehmung bei den Patienten einhergeht. Chang et al. (6) wiesen bei



einer höheren Schallintensität eine vergrößerte MMN-Amplitude sowie fehlende signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich Frequenz und Latenz nach.

Das von Chang et al. (6) eingesetzte Paradigma nutzte eine größere Bandbreite von präsentierten Stimuli. Durch die Erzeugung einer stimulusreichen Umgebung könnte es sein, dass es zu einer Zunahme von Angstsymptomen kam. Eine weitere Erklärung für die abweichenden Ergebnisse könnte die geringe Stichprobengröße sein. Der Vergleich mit der Studie von Chang et al. (6) ist aufgrund der Verwendung eines anderen Paradigmas bedingt aussagekräftig, da das Multi-Feature-Verfahren nicht sicher zwischen der MMN und dem EKP N100 unterscheiden kann (6).

Zheng et al. (8) untersuchten die auditive MMN mittels neutraler Naturgeräusche und potenziell angstassoziierten Herztönen. Die Forschungsgruppe wies in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung eine erhöhte MMN-Amplitude nach der Präsentation der Herzgeräusche und eine verringerte MMN-Amplitude nach Darbietung von neutralen Reizen nach. Die Untersuchung der Frequenz ergab in der Patientengruppe, bis auf eine verzögerte MMN-Latenz an zwei Elektroden (CZ und F4), keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Im Gegensatz zu der aktuellen Studie wurde anstelle des gängigen Odball-Verfahrens ein Umkehr-Standard-Paradigma verwendet, daher ist der Vergleich der Ergebnisse beider Studien bedingt valide. Auf die Durchführung des Umkehr-Standard-Paradigmas wird in Kapitel 2.11 näher eingegangen.

Die Abweichungen der nach Darbietung der neutralen Reize wurden so interpretiert, dass die Patienten nach Präsentation der angstassoziierten Stimuli in einen für sie ungewohnten Zustand gerieten, so dass bei der Präsentation der neutralen Stimuli eine Beeinträchtigung bestand. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit der vorliegenden oder den vorherigen Studien überein.

Die Erhöhung der MMN kann möglicherweise mit den Einschlusskriterien der Studie zusammenhängen. Alle Patienten nahmen bis 14 Tage vor Studienbeginn Psychopharmaka ein. Ein möglicher Einfluss der Medikamente ist hierbei nicht auszuschließen. Nach Wienberg et al. (135) gibt es Hinweise auf eine signifikant erhöhte MMN nach der Einnahme von SSRIs. Zudem kann ein etwaiger Einfluss von Komorbiditäten nicht ausgeschlossen werden. Bei der Patientengruppe zählten mögliche komorbide psychiatrische oder neurologische Erkrankungen nicht wie in der vorliegenden Studie zu den Ausschlusskriterien.

Li et al. (5) untersuchten ebenfalls die auditive MMN mithilfe des Odball-Paradigmas. Die Studie umfasste allerdings im Vergleich zur aktuellen Studie eine geringe Gesamtstichprobe von 15 Patienten mit Panikstörung und 15 Probanden. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie zeigte die Patientengruppe im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte MMN-Amplitude der in der Dauer abweichenden Stimuli. Allerdings wurde eine mögliche Dauermedikation mit Antidepressiva nicht beachtet, sodass ein etwaiger medikamentöser Effekt auf die MMN hier ebenfalls nicht auszuschließen ist.

## 5.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Annahme, dass auf kognitiver Ebene eine Verzerrung der Informationsverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung besteht, wird gegenwärtig durch klinische Studien gestützt (68, 136, 137).

Die gegenwärtige Studienlage weist darauf hin, dass Patienten mit Panikstörung Defizite bei der Beurteilung der Bedeutung von Reizen haben und folglich eine verfälschte Auswertung der Informationen entsteht (138). Es zeigt sich ein wachsendes Interesse, die neurokognitiven Prozesse bei der Panikstörung zu verstehen und zu erklären. Hierbei wird der MMN besondere Beachtung zuteil (139).

Da die MMN eine Methode zur präattentiven Devianzerkennung darstellt (91, 140–142) bietet sie die Möglichkeit, Anomalien bei der Verarbeitung von nicht angstbedingten Stimuli in der Panikstörung zu untersuchen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Anzahl der Studien, die sich mit dem Zusammenhang der MMN und der Panikstörung beschäftigten, vergleichsweise gering und die verfügbaren Arbeiten weisen inkonsistente Ergebnisse auf. Außerdem ist anzumerken, dass die Stichproben aktueller Studien (maximal 15 Patienten) relativ klein sind und dadurch die Aussagekraft der Studien begrenzt ist (6, 7).

Zur Beurteilung der MMN erfolgte in dieser Studie die Verwendung des gängigen Odball-Paradigmas mittels dreier akustischer Stimuli. Hierbei handelte es sich um einen Standardstimulus und zwei Devianzen. Die abweichenden Töne unterschieden sich in der Tonhöhe (Frequenz) und in der Tonlänge (Dauer) vom Standardton.

Zu jedem Stimulus konnte jeweils Amplitude und Latenz bestimmt werden. Hierbei bot sich weder ein signifikanter Gruppenunterschied für die MMN-Latenz noch für die MMN-Frequenz.

Hinsichtlich der in der Dauer abweichenden MMN-Amplitude zeigte sich in der Patientengruppe eine im Vergleich zu der gesunden Probandengruppe reduzierte MMN-Amplitude.

Ein möglicher Erklärungsansatz ist der Umstand, dass bei Patienten mit Panikstörung die Verarbeitung von Schalldauerabweichungen stärker beeinflusst wird als die Umwandlung von Schallfrequenzabweichungen. Diese Interpretation wird durch publizierte Arbeiten gestützt, die sich mit der Untersuchung der MMN bei chronischem Cannabiskonsum (143) und abstinenten Cannabis-Konsumenten mit diagnostizierter Schizophrenie (144) befassten.

Schwerpunkte der Studien waren die Beurteilung der in der Dauer abweichenden Reize der MMN-Amplitude und die Untersuchung der Frequenz (143, 144). Die Ursache der erwähnten Defizite können Unterschiede in den jeweiligen neuronalen Netzwerken (auditorischer Kortex, Thalamus) sein, die an der abweichenden Klangverarbeitung maßgeblich beteiligt sind. Im Gegensatz zu Frequenzabweichungen, die offensichtlich eingebunden sind in neuronale Prozesse der auditorischen Kortexes, erscheint die Verarbeitung von dauerabweichenden Stimuli, durch die Beteiligung größerer neuronaler Netzwerke, weitaus komplexer (145).

Hinsichtlich dieses Erklärungsansatzes sind die in dieser Studie dargestellten Ergebnisse in der Patientengruppe besser mit der Beteiligung einer wesentlich komplexeren Störung der neuronalen Netzwerkkonnektivität vereinbar, als mit einfachen auditorisch-zeitlichen Hirnfunktionsstörungen. Zudem weisen die Dauerabweichungen eine höhere Beständigkeit auf als die Frequenzabweichungen (146) und reagieren daher sensitiver auf mögliche Gruppendifferenzen.

Die publizierten Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Annahme einer bestehenden reduzierten Empfindlichkeit gegenüber nicht angstbedingten Reizveränderungen bei Patienten mit Panikstörung. Die Resultate können möglicherweise durch eine gestörte Signal-Rausch-Diskriminierung bei der Panikstörung erklärt werden (138).

Patienten mit Panikstörung weisen eine Störung der Informationsverarbeitung im Sinne einer verminderten Verwertung von nicht angstrelevanten Reizen auf. Im Gegensatz hierzu finden sich Hinweise auf eine gesteigerte Verarbeitung von angstrelevanten Reizen oder solchen, die irrtümlich als solche interpretiert werden. Einen Hinweis auf die limitierten kognitiven Ressourcen der Patienten könnte die in dieser Studie ermittelte erniedrigte MMN-Amplitude darstellen. Die reduzierte Amplitude spiegelt die gedämpften kognitiven Reaktionen wider. Ätiologische Modelle der

Angst zeigen eine Konformität mit den hier gezogenen Erklärungsansätzen. Eine Zunahme von Angstsymptomen führt zu einer stetigen Reduzierung von angstunabhängigen Reizen (147).

Die Theorie der Aufmerksamkeitskontrolle von Eysenck (147) stellt eine bedeutende Weiterentwicklung der Verarbeitungseffizienztheorie von Eysenck und Calvo dar. In der Verarbeitungseffizienztheorie wird angenommen, dass sich Ängstlichkeit unterschiedlich auf die Leistungsfähigkeit und Verarbeitungseffizienz auswirkt. Demnach ist die Leistungsfähigkeit bei ängstlichen Personen im Vergleich zu Gesunden gesteigert, da die Betroffenen sich aus Furcht vor möglichen negativen Konsequenzen mehr anstrengen.

In der Theorie der Aufmerksamkeitskontrolle wird postuliert, dass bei ängstlichen Personen eine Minderung der zielgerichteten Aufmerksamkeitskontrolle im Gegensatz zur reizgerichteten Aufmerksamkeit bestehe. Aus diesem Grund kann bei den Betroffenen beim Verrichten von Aufgaben, die die zielgerichtete Aufmerksamkeit erfordern, von dauerhaft vorhandenen Defiziten ausgegangen werden. Ferner besteht die Theorie der Aufmerksamkeitskontrolle aus zwei wichtigen Elementen: die Effektivität der Leistung und die Effizienz der Verarbeitung. Als Effektivität wird die objektivierbare Leistung bezeichnet. Die Effizienz der Verarbeitung beschreibt die aufgebrauchte Effektivität im Verhältnis zur Anstrengung. Eysenck et al. (147) nehmen an, dass die Effektivität der Leistung durch eine bestehende Ängstlichkeit weniger stark beeinflusst wird als die Effizienz der Verarbeitung von kognitiven Prozessen. Neben der Annahme einer reduzierten Aufmerksamkeitskontrolle erhöhe sich die Angst vor vermeintlich bedrohlichen Reizen (147). Die Theorie der Aufmerksamkeitskontrolle ist mit der dargestellten Interpretation der Ergebnisse vereinbar, da die Verarbeitung der als bedrohlich erscheinenden Stimuli gesteigert ist.

Die Verarbeitung von weniger bedrohlich erscheinenden Stimuli ist allerdings reduziert. Die erniedrigte MMN-Amplitude der Patienten könnte ein Hinweis auf eine Verminderung dieser spezifischen kognitiven Prozesse bei der Panikstörung sein.

Der in dieser Studie verwendete HAM-A-Subscore stellte die angegebenen somatischen Symptome dar. Betroffene der Panikstörung leiden neben wiederkehrenden Panikattacken auch an somatischen Begleiterscheinungen, die durch eine erhöhte sympathikotone Innervation gekennzeichnet sind. Als Beispiele seien plötzlich auftretende Dyspnoe, Palpitationen und thorakales Engegefühl mit als unkontrollierbar erlebter Intensität genannt.

In der statistischen Auswertung zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem HAM-A-Subscore (somatischer Teil) und der Dauer der MMN. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass die auf somatische Symptome gerichtete Aufmerksamkeit mit reduzierten kognitiven Ressourcen und einer verminderten Verarbeitung von nicht angstbezogenen Reizen einhergeht. Eine erhöhte Aufmerksamkeit auf mögliche körperliche Veränderungen bei der Panikstörung ist durch klinische Studien empirisch belegt (39).

Die Theorie der Aufmerksamkeitskontrolle von Eysenck stützt die These, dass eine Zunahme der Angst mit einer reduzierten Verarbeitung von angstunabhängigen Reizen einhergeht (147). Dies bekräftigt die in der vorliegenden Studie dargestellten Erklärungsansätze. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass es sich bei dem HAM-A-Subscore nicht um einen störungsspezifischen Fragebogen handelt, der die Schwere der Erkrankung valide einschätzt.

### 5.3 Zusammenfassung und Fazit

Die vorliegende Studie (71) umfasste eine Gesamtstichprobe von 77 Studienteilnehmern. Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen der MMN bei der Panikstörung wurden deutlich mehr Patienten und Probanden eingeschlossen. Hierdurch konnten Validität und Reliabilität verbessert werden.

Durch die Verwendung des Odball-Paradigmas konnte ein signifikanter Unterschied der MMN-Amplitude zwischen Patienten und Probanden nachgewiesen werden. Das Hauptergebnis der neurophysiologischen Untersuchungen besteht in der signifikant verringerten MMN-Amplitude der in der Dauer divergenten Stimuli bei der Patientengruppe. Es finden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Frequenzdevianzen. Darüber hinaus zeigen sich keine Unterschiede in der Latenz der in der Dauer abweichenden Devianzen.

Die formulierten Forschungsfragen sollten dazu beitragen, etwaige Veränderungen der elektro-physiologischen Befunde in der Patientengruppe nachzuweisen und einen möglichen Zusammenhang zu kognitiven Dysfunktionen zu ziehen. Die Untersuchung der MMN liefert den Hinweis auf bestehende Beeinträchtigungen der zentralnervösen Informationsverarbeitung der Patienten.

In dieser Studie (71) kann in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung der Nachweis einer Schalldauerabweichung ohne signifikante Frequenzunterschiede erbracht werden, was einen Hinweis

auf Defizite innerhalb der Verarbeitung größerer neuronaler Netzwerke ergibt. Bei möglichen Frequenzabweichungen ist die Beteiligung von auditorischen zerebralen Arealen eher wahrscheinlich. Im Gegensatz hierzu werden Schalldauerabweichungen in tieferen kortikalen und größeren Arealen gebildet (145).

Ein möglicher Erklärungsansatz für den signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der Tonlänge und für die unauffälligen Ergebnisse der Tonhöhe ist die Annahme, dass Schalldauerabweichungen stärker beeinflusst werden als Schallfrequenzabweichungen. Dies wird durch Publikationen gestützt, die sich mit kognitiven Defiziten anderer psychiatrischer Erkrankungen anhand der MMN auseinandersetzen (143, 144). Hiermit sind die beiden aufgestellten Forschungsfragen beantwortet.

Die erste aufgestellte Hypothese beinhaltet die Annahme eines signifikanten Gruppenunterschiedes der MMN in Bezug auf eine reduzierte MMN-Amplitude. Die Hypothese konnte durch die Ergebnisse verifiziert werden, was durch eine Beeinträchtigung der zentralnervösen Informationsverarbeitung erklärt wird. Die reduzierte MMN-Amplitude der in der Tonlänge devianten Reize spiegelt die gedämpften kognitiven Ressourcen in der Reizverarbeitung der Patienten mit Panikstörung wider. Der signifikante Gruppenunterschied in der MMN-Amplitude der Devianzen (Dauer) ist ein Erklärungsansatz für die Annahme einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber nicht angstbedingten Reizänderungen bei Patienten mit Panikstörung. Die Ergebnisse sprechen für eine reduzierte Informationsverarbeitung der neutralen Umgebungsreize. Auch die zweite Hypothese eines fehlenden Gruppenunterschiedes der in der Tonhöhe (Frequenz) abweichenden Stimuli kann durch die Ergebnisse dieser Arbeit gestützt und durch die Einbindung unterschiedlicher zerebraler Strukturen interpretiert werden. Hinsichtlich der aktuellen Datenlage zur MMN bei Patienten mit Panikstörung umfasst die dritte aufgestellte Hypothese keinen signifikanten Gruppenunterschied in Bezug auf die Latenz. Etwaige Latenzveränderungen können durch die Ergebnisse nicht dargestellt werden.

Insgesamt legen die Befunde dieser Arbeit (71) nahe, dass Patienten mit Panikstörung ihre Aufmerksamkeit in reduzierter Form auf Veränderungen neutraler Umgebungsreize richten. Möglicherweise ist der Grund dafür, dass die Konzentration auf somatische Veränderungen gelenkt wird. Es kann vermutet werden, dass die Panikstörung mit einer Hypersensitivität auf körperliche und psychische Faktoren und mit einer Hyperreagibilität auf als bedrohlich interpretierte Reize einhergeht und dass Betroffene zeitweise nicht korrekt zwischen ‚wichtigen‘ und ‚unwichtigen‘ Stimuli

differenzieren können. Dies deutet daraufhin, dass aufgrund einer gestörten Signal-Rausch-Diskriminierung Schwierigkeiten bestehen, zwischen dem Signal und dem Rauschen zu unterscheiden. Es kann angenommen werden, dass diese Interpretationen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Panikstörung beitragen, da die Fehlinterpretation von Reizen eine bedeutsame Stellung des klinischen Erscheinungsbildes der Panikstörung einnimmt (76). Die gesteigerte Aufmerksamkeit auf körperliche Veränderungen (148), die verzerrte Wahrnehmung der körperlichen Symptome und die hieraus resultierende Überbewertung der negativen Empfindungen (75, 76) können als Hinweise für eine defizitäre Reizverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung gewertet werden.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit Panikstörung eine gestörte Diskrimination aufweisen. Die Verbesserung der Wahrnehmungs- und Reizdifferenzierung in der Behandlung könnte sich möglicherweise positiv auf das Therapieergebnis auswirken. Daher stellt das Diskriminationslernen eine denkbare Therapieoption für die Panikstörung dar, um relevante von irrelevanten Reizen unterscheiden zu können.

Trotz der überschaubaren Datenlage gibt es Hinweise auf eine vorliegende Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung. Die Heterogenität der verwendeten Untersuchungsmethoden erschwert es, allgemeine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Veränderung der MMN bei Patienten mit einer Panikstörung zu ziehen. Die MMN kann nicht als spezifischer Indikator für die Panikstörung betrachtet werden, da insbesondere Untersuchungen in der Schizophrenieforschung robuste Befunde in Bezug auf MMN-Abweichungen erheben konnten.

Für Forschungsgruppen, die sich mit weiterführenden Untersuchungen befassen, ist es ratsam, eine nicht medikamentös behandelte Gesamtstichprobe mit höherer Fallzahl zu rekrutieren. Um valide Ergebnisse über die Aussagekraft der MMN zu erhalten, ist es essenziell, eine vergleichbare Methodik anzuwenden.

Ferner ist es zu empfehlen, vor Studienbeginn pathologische Hörveränderungen zu detektieren, um eine Einflussnahme auf die MMN auszuschließen. Zukünftige Fragestellungen in diesem Zusammenhang könnten sich beispielsweise auf den Einfluss von komorbiden psychiatrischen Krankheitsbildern auf die MMN bei Patienten mit Panikstörung beziehen.

Eine weitere Thematik, die von nachfolgenden Studien aufgegriffen werden kann, stellt ein möglicher Einfluss des Alters von Probanden auf die MMN dar, zumal die Ergebnisse der Studie von

Woods et al. (149) eine verringerte MMN-Amplitude im fortgeschrittenen Alter von Probanden aufzeigen konnten.

Der Ausschluss von Patienten mit einer Pharmakotherapie sowie der Ausschluss von psychiatrischen Komorbiditäten aufseiten der Patienten stellen Limitationen der Studie dar, da hierdurch die Gesamtstichprobe weniger repräsentativ ist. Hierdurch konnte jedoch eine Verbesserung der internen Validität erreicht werden. Als weitere Einschränkung der Studie ist die fehlende objektive Messung und Bewertung von möglichen angstassoziierten körperlichen Veränderungen durch einen standardisierten Fragebogen zu nennen.

Abschließend muss angeführt werden, dass vor Studienbeginn keine Schwellenwerte des Hörvermögens der einzelnen Studienteilnehmer erhoben wurden, um die Teilnahme von Personen mit Hörminderungen auszuschließen. Dies stellt ebenfalls eine Limitation der Studie dar, da Fu et al. (150) und Hahne et al. (151) in ihren Untersuchungen zeigen konnten, dass eine Hörminderung oder ein Hörverlust mit einer reduzierten MMN-Amplitude korreliert.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie stützen in der Zusammenschau mit den bereits vorliegenden Daten die Annahme einer zentralen Informationsverarbeitungsstörung bei Patienten mit Panikstörung.

Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Paradigmen und der Erforschung der Thematik in kleinen Stichproben ist der Vergleich mit vorherigen Studien erschwert und nur teilweise valide. Entsprechend müssen weitere Studien mit vergleichbarem Design zeigen, ob die Ergebnisse der vorliegenden Studie repliziert werden können.



## Literaturverzeichnis

1. Roach BJ, Hamilton HK, Bachman P, Belger A, Carrión RE, Duncan E, Johannesen J, Kenney JG, Light G, Niznikiewicz M, Addington J, Bearden CE, Owens EM, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman L, Tsuang M, Walker EF, Woods SW, Mathalon DH. Stability of mismatch negativity event-related potentials in a multisite study. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2020 Jun;29(2):e1819.
2. Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky AV. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2002 Oct 1;52(7):749-58.
3. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1999 Dec;2(4):299-304.
4. Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1991 Nov 15;30(10):1059-62.
5. Li QD, Xu J, Zhao L, Liu XW, Zhang BW. [Automatic auditory information management in panic disorder patients: an event-related potentials study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007 Jan;87(5):330-2.
6. Chang Y, Xu J, Pang X, Sun Y, Zheng Y, Liu Y. Mismatch negativity indices of enhanced preattentive automatic processing in panic disorder as measured by a multi-feature paradigm. *Biol Psychol.* 2015 Feb;105:77-82.
7. Tang D, Xu J, Chang Y, Zheng Y, Shi N, Pang X, Bingwei Z. Visual mismatch negativity in the detection of facial emotions in patients with panic disorder. *Neuroreport.* 2013 Mar 27;24(5):207-11.
8. Zheng Y, Li R, Guo H, Li J, Zhang H, Liu X, Pang X, Zhang B, Shen H, Chang Y. Heightened sensitivity to panic-related sounds with reduced sensitivity to neutral sounds in preattentive processing among panic patients. *J Affect Disord.* 2019 May 1;250:204-9.
9. Brockhaus. *Der Grosse Brockhaus - Kompaktausgabe Band 1st.* 18th ed. Wiesbaden: F.A. Brockhaus; 1983. p. 305.
10. Ladd SL, Gabrieli JD. Trait and state anxiety reduce the mere exposure effect. *Front Psychol.* 2015 May 28;6:701.
11. Leal PC, Goes TC, da Silva LCF, Teixeira-Silva F. Trait vs. state anxiety in different threatening situations. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(3):147-57.
12. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. *S3-Leitlinie Angststörungen.* 1st ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 44.
13. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. *The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders.* *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:611-20.

14. Dilling H, Freyberger HJ. Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen. In: Dilling H, Freyberger HJ, editors. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: nach dem Pocket Guide von JE Cooper. 7th ed. Bern: Verlag Hans Huber Hogrefe AG; 2014. p. 153-68.
15. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. In: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, editors. ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 1st ed. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber Verlag; 1991. p. 141-84.
16. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. S3-Leitlinie Angststörungen. 1st ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 54-6.
17. American Psychiatric Association. Angststörungen. In: Falkai P, Wittchen HU, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, Saß H, Zaudig M, editors. Diagnostische Kriterien DSM-5®. 1st ed. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2015. p. 139-43.
18. Bauer M, Maier W, Schneider F, Kapfhammer HP. [The new DSM 5 classification system: essential amendments in the psychiatric classification]. *Nervenarzt*. 2014 May;85(5):531-2.
19. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):245-6.
20. Asmundson GJ, Taylor S, Smits JA. Panic disorder and agoraphobia: an overview and commentary on DSM-5 changes. *Depress Anxiety*. 2014 Jun;31(6):480-6.
21. Zulfarina MS, Syarifah-Noratiqah SB, Nazrun SA, Sharif R, Naina-Mohamed I. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 Mar;17(2):145-54.
22. Yates WR. Phenomenology and epidemiology of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2009 Apr 1;21(2):95-102.
23. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):93-107.
24. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen HU. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):435-43.
25. Wittchen HU, Gloster AT, Beesdo-Baum K, Fava GA, Craske MG. Agoraphobia: a review of the diagnostic classificatory position and criteria. *Depress Anxiety*. 2010 Feb;27(2):113-33.
26. Bandelow B. Panik und Agoraphobie. Diagnose, Ursache, Behandlung. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2001. p. 53.
27. Jacobi F, Hofler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. [Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt*. 2014 Jan;85(1):77-87.

28. Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med.* 2007;4 Suppl B:S178-93.
29. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, Wittchen HU. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 May 4;3:17024.
30. Meier SM, Petersen L, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM. Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark. *Lancet Psychiatry.* 2015 Jun;2(6):515-23.
31. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet.* 2006 Sep 16;368(9540):1023-32.
32. Batelaan N, Smit F, de Graaf R, van Balkom A, Vollebergh W, Beekman A. Economic costs of full-blown and subthreshold panic disorder. *J Affect Disord.* 2007 Dec;104(1-3):127-36.
33. Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol Rev.* 2001 Jan;108(1):4-32.
34. Domschke K. [Predictive factors of anxiety disorders]. *Nervenarzt.* 2014 Oct;85(10):1263-68.
35. Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sasaki T, Tanii H. Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes. *Psychol Med.* 2020 Mar;50(4):692-704
36. Kuba K, Esser P, Mehnert A, Hinz A, Johansen C, Lordick F, Götze H. Risk for depression and anxiety in long-term survivors of hematologic cancer. *Health Psychol.* 2019 Mar;38(3):187-195.
37. Kapfhammer HP. Angststörungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, editors. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2 - Spezielle Psychiatrie.* 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 517.
38. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther.* 1986;24(4):461-70.
39. Schmidt NB, Lerew DR, Trakowski JH. Body vigilance in panic disorder: evaluating attention to bodily perturbations. *J Consult Clin Psychol.* 1997 Apr;65(2):214-20.
40. Hayward P, Ahmad T, Wardle J. Attention to bodily sensations: a test of the cognitive-attentional model of panic. *Depress Anxiety.* 2000;12(4):203-8.
41. White KS, Brown TA, Somers TJ, Barlow DH. Avoidance behavior in panic disorder: the moderating influence of perceived control. *Behav Res Ther.* 2006 Jan;44(1):147-57.
42. Wittchen HU, Benkert O, Boerner R, Gülsdorff B, Philipp M, Szegedi A. *Panik-Ratgeber - Was Sie immer schon über Panikstörungen wissen wollten.* 1st ed. München: S. Karger; 1997. p. 17-18.

43. Fava L, Morton J. Causal modeling of panic disorder theories. *Clin Psychol Rev.* 2009 Nov;29(7):623-37.
44. Kapfhammer HP. Angststörungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, editors. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2 - Spezielle Psychiatrie.* 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 507.
45. Margraf J, Schneider S. Panikstörung und Agoraphobie. In: Margraf J, Schneider S, editors. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie - Band 2.* 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2017. p. 11.
46. Mowrer OH. Two-factor learning theory: summary and comment. *Psychol Rev.* 1951;58(5):350-4.
47. Kim H, Shimojo S, O'Doherty JP. Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biol.* 2006 Aug;4(8):e233.
48. Rinck M, Becker ES. Lernpsychologische Grundlagen - Grundlagen und Grundbegriffe. In: Wittchen HU, Hoyer J, editors. *Klinische Psychologie & Psychotherapie.* 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 116.
49. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1989;146(2):148-61.
50. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr;157(4):493-505.
51. Sobanski T, Wagner G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World J Psychiatry.* 2017 Mar 22;7(1):12-33.
52. Birn RM, Shackman AJ, Oler JA, Williams LE, McFarlin DR, Rogers GM, Shelton SE, Alexander AL, Pine DS, Slattery MJ, Davidson RJ, Fox AS, Kalin NH. Extreme early-life anxiety is associated with an evolutionarily conserved reduction in the strength of intrinsic functional connectivity between the dorsolateral prefrontal cortex and the central nucleus of the amygdala. *Mol Psychiatry.* 2014 Aug;19(8):853.
53. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Altamura C, Dell'Osso B, Domschke K, Fineberg NA, Grünblatt E, Jarema M, Maron E, Nutt D, Pini S, Vaghi MM, Wichniak A, Zai G, Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17(5):321-65.
54. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, Vasar V, Vanninen E, Tiuhonen J. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 2004 Dec 15;132(2):173-81.
55. Domschke K, Hoyer J. Angststörungen (ICD-10 F4). In: Voderholzer U, Hohagen F, editors. *Therapie psychischer Erkrankungen.* 15th ed. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2020. p. 286.

56. Domschke K, Hoyer J. Angststörungen (ICD-10 F4). In: Voderholzer U, Hohagen F, editors. *Therapie psychischer Erkrankungen*. 15th ed. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2020. p. 278.
57. Domschke K, Hoyer J. Angststörungen (ICD-10 F4). In: Voderholzer U, Hohagen F, editors. *Therapie psychischer Erkrankungen*. 15th ed. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2020. p. 279.
58. Heinig I, Pittig A, Richter J, Hummel K, Alt I, Dickhöver K, Gamer J, Hollandt M, Koelkebeck K, Maenz A, Tennie S, Totzeck C, Yang Y, Arolt V, Deckert J, Domschke K, Fydrich T, Hamm A, Hoyer J, Kircher T, Lueken U, Margraf J, Neudeck P, Pauli P, Rief W, Schneider S, Straube B, Ströhle A, Wittchen HU. Optimizing exposure-based CBT for anxiety disorders via enhanced extinction: Design and methods of a multicentre randomized clinical trial. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2017 Jun;26(2):e1560.
59. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Jul 7;111(27-28):473-80.
60. Liebscher C, Wittmann A, Gechter J, Schlagenhauf F, Lueken U, Plag J, Straube B, Pfeleiderer B, Fehm L, Gerlach AL, Kircher T, Fydrich T, Deckert J, Wittchen HU, Heinz A, Arolt V, Ströhle A. Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Mar;26(3):431-44.
61. Benkert O, Hippus H, Gründer G, Heiser P, Hiemke C, Himmerich H, Kiefer F, Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Paulzen P, Regen F, Steiger A. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. In: Benkert O, Hippus H, editors. 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 62.
62. Naslund J, Hieronymus F, Emilsson JF, Lisinski A, Nilsson S, Eriksson E. Incidence of early anxiety aggravation in trials of selective serotonin reuptake inhibitors in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Oct;136(4):343-51.
63. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Mar;17(3):315-24.
64. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:347-65.
65. Bandelow B, Baldwin DS, Zwanzger P. Pharmacological treatment of panic disorder. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2013;29:128-43.
66. Domschke K, Hoyer J. Angststörungen (ICD-10 F4). In: Voderholzer U, Hohagen F, editors. *Therapie psychischer Erkrankungen*. 15th ed. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2020. p. 283.
67. Bandelow B, Reitt M, Rover C, Michaelis S, Gorlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jul;30(4):183-92.

68. Asmundson GJ, Stein MB, Larsen DK, Walker JR. Neurocognitive function in panic disorder and social phobia patients. *Anxiety*. 1994;1(5):201-7.
69. Pauli P, Dengler W, Wiedemann G, Montoya P, Flor H, Birbaumer N, Buchkremer G. Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *J Abnorm Psychol*. 1997 May;106(2):213-20.
70. Becker E, Rinck M, Margraf J. Memory bias in panic disorder. *J Abnorm Psychol*. 1994 May;103(2):396-9.
71. Rentzsch J, Thoma L, Gaudlitz K, Tänzer N, Gallinat J, Kathmann N, Ströhle A, Plag J. Reduced Sensitivity to Non-Fear-Related Stimulus Changes in Panic Disorder. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):31-7.
72. Wells A, Papageorgiou C. The observer perspective: biased imagery in social phobia, agoraphobia, and blood/injury phobia. *Behav Res Ther*. 1999 Jul;37(7):653-8.
73. McNaughton N. Cognitive dysfunction resulting from hippocampal hyperactivity--a possible cause of anxiety disorder? *Pharmacol Biochem Behav*. 1997 Apr;56(4):603-11.
74. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 Nov 15;52(10):938-46.
75. Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Cattapan-Ludewig K. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2005 Jan;30(1):37-43.
76. Clark DM, Salkovskis PM, Ost LG, Breitholtz E, Koehler KA, Westling BE, Jeavons A, Gelder M. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J Consult Clin Psychol*. 1997 Apr;65(2):203-13.
77. Brockhaus. *Der Grosse Brockhaus - Kompaktausgabe Band 6*. 18th ed. Wiesbaden: F.A. Brockhaus; 1983. p. 61.
78. Pogarell O, Hegerl U. Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, editors. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie - Band 1: Allgemeine Psychiatrie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 622-4.
79. Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage*. 2007 Feb 15;34(4):1600-11.
80. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta Med Croatica*. 2005;59(4):307-13.
81. Ebe M, Homma I. *Leitfaden für die EEG-Praxis. Ein Bildkompendium*. 3rd ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag; 2002. p. 3.
82. Hegerl U. *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie*. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 1998. p. 95-104.

83. Nalbantoglu M, Tan OO. The yield of electroencephalography in syncope. *Ideggyogy Sz.* 2019 Mar 30;72(3-4):111-4.
84. Stochholm A, Mikkelsen K, Kidmose P. Automatic sleep stage classification using ear-EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016 Aug;2016:4751-4.
85. Shalhaf A, Shalhaf R, Saffar M, Sleigh J. Monitoring the level of hypnosis using a hierarchical SVM system. *J Clin Monit Comput.* 2020 Apr;34:331-8.
86. Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H, Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiol Clin.* 2015 Mar;45(1):97-104.
87. Crowley KE, Colrain IM. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol.* 2004 Apr;115(4):732-44.
88. Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology.* 1987 Jul;24(4):375-425.
89. Schandry R. *Lehrbuch Psychophysilogie - Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens.* 2nd ed. Weinheim, München: Beltz-Verlag PVU; 1989. p. 226-54.
90. Burns MD, Bigdely-Shamlo N, Smith NJ, Kreutz-Delgado K, Makeig S. Comparison of averaging and regression techniques for estimating Event Related Potentials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:1680-3.
91. Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst).* 1978 Jul;42(4):313-29.
92. Näätänen R, Paavilainen P, Tiitinen H, Jiang D, Alho K. Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology.* 1993 Sep;30(5):436-50.
93. Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985 Nov;62(6):437-48.
94. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol.* 2007 Dec;118(12):2544-90.
95. Csepe V, Molnár M. Towards the possible clinical application of the mismatch negativity component of event-related potentials. *Audiol Neurootol.* 1997 Sep-Oct;2(5):354-69.
96. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci.* 2001 May;24(5):283-8.
97. Cooper RJ, Atkinson RJ, Clark RA, Michie PT. Event-related potentials reveal modelling of auditory repetition in the brain. *Int J Psychophysiol.* 2013 Apr;88(1):74-81.

98. Alho K, Woods DL, Algazi A, Näätänen R. Intermodal selective attention. II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992 May;82(5):356-68.
99. Pulvermüller F, Shtyrov Y. Automatic processing of grammar in the human brain as revealed by the mismatch negativity. *Neuroimage*. 2003 Sep;20(1):159-72.
100. Molholm S, Martinez A, Ritter W, Javitt DC, Foxe JJ. The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: an fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cereb Cortex*. 2005 May;15(5):545-51.
101. Amenedo E, Escera C. The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception. *Eur J Neurosci*. 2000 Jul;12(7):2570-4.
102. Gené-Cos N, Ring HA, Pottinger RC, Barrett G. Possible roles for mismatch negativity in neuropsychiatry. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999 Jan;12(1):17-27.
103. Light GA, Swerdlow NR, Braff DL. Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci*. 2007 Oct;19(10):1624-32.
104. Schulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport*. 1998 Jan 26;9(2):337-40.
105. Restuccia D, Vollono C, Scaloni L, Buccelletti F, Camardese G. Abnormality of Auditory Mismatch Negativity in Depression and Its Dependence on Stimulus Intensity. *Clin EEG Neurosci*. 2016 Apr;47(2):105-12.
106. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005 Jul 1;76(1):1-23.
107. Lavoie S, Polari AR, Goldstone S, Nelson B, McGorry PD. Staging model in psychiatry: Review of the evolution of electroencephalography abnormalities in major psychiatric disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2019 Dec;13(6):1319-28.
108. Pekkonen E. Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiol Neurootol*. 2000 May-Aug;5(3-4):216-24.
109. Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, Kalidindi S, McDonald C, Bramon E, Murray RM, Sham P. Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family Study. *Psychol Med*. 2009 Aug;39(8):1277-87.
110. Jahshan C, Wynn JK, Mathis KI, Altshuler LL, Glahn DC, Green MF. Cross-diagnostic comparison of duration mismatch negativity and P3a in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2012 May;14(3):239-48.
111. He W, Chai H, Zheng L, Yu W, Chen W, Li J, Chen W, Wang W. Mismatch negativity in treatment-resistant depression and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Mar 17;34(2):366-71.



112. Chen JC, Hämmerer D, Strigaro G, Liou LM, Tsai CH, Rothwell JC, Edwards MJ. Domain-specific suppression of auditory mismatch negativity with transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2014 Mar;125(3):585-92.
113. Chen J, Zhang Y, Wei D, Wu X, Fu Q, Xu F, Wang H, Ye M, Ma W, Yang L, Zhang Z. Neurophysiological handover from MMN to P3a in first-episode and recurrent major depression. *J Affect Disord.* 2015 Mar 15;174:173-9.
114. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol.* 2004 Jan;115(1):140-4.
115. Cai L, Chen W, Shen Y, Wang X, Wei L, Zhang Y, Wang W, Chen W. Recognition of facial expressions of emotion in panic disorder. *Psychopathology.* 2012;45(5):294-9.
116. Kessler H, Roth J, von Wietersheim J, Deighton RM, Traue HC. Emotion recognition patterns in patients with panic disorder. *Depress Anxiety.* 2007;24(3):223-6.
117. Jacobsen T, Schröger E. Measuring duration mismatch negativity. *Clin Neurophysiol.* 2003 Jun;114(6):1133-43.
118. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33:quiz 34-57.
119. Gaudlitz K, Plag J, Dimeo F, Ströhle A. Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder. *Depress Anxiety.* 2015 Mar;32(3):221-8.
120. Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *Occup Med (Lond).* 2015 Oct;65(7):601.
121. Bandelow B. Panik- und Agoraphobie-Skala. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2016.
122. Prinz M, Petermann F. Beck-Angst-Inventar (BAI). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie.* 2009 Jan;57(1):63-6.
123. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23(1):56-62.
124. Hautzinger M, Keller F, Kühner C, Beck A, Steer R, Brown G. BDI-II, Beck-Depressions-Inventar. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2009.
125. Pschyrembel. Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. 266th ed. Berlin, Boston: De Gruyter; 2014. p. 256.
126. Pschyrembel. Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. 266th ed. Berlin, Boston: De Gruyter; 2014. p. 546.
127. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 2004 Mar 15;134(1):9-21.

128. Mullen T, Kothe C, Chi YM, Ojeda A, Kerth T, Makeig S, Cauwenberghs G, Jung T-P. Real-time modeling and 3D visualization of source dynamics and connectivity using wearable EEG. *Annu Int Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:2184-7.
129. Grassnickel V, Illes F, Juckel G, Uhl I. Loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) in clinical monitoring of suicidal patients with major depression in comparison with non-suicidal depressed patients and healthy volunteers: A follow-up-study. *J Affect Disord.* 2015 Sep 15;184:299-304.
130. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995 Jun;10(2):73-81.
131. Hautzinger M, Meyer TD. Depressionsdiagnostik. In: Petermann F, Eid M, editors. *Handbuch der Psychologischen Diagnostik.* 1st ed. Göttingen, Bern, Wien, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe-Verlag; 2006. p. 540-9.
132. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Aug;45(8):742-7.
133. Baumann U. [Methodologic studies of the Hamilton rating scale for depression (author's transl)]. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970).* 1976 Dec;222(4):359-75.
134. Argyle N, Deltito J, Allerup P, Maier W, Albus M, Nutzinger D, Rasmussen S, Ayuso JL, Bech P. The Panic-Associated Symptom Scale: measuring the severity of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1991 Jan;83(1):20-6.
135. Wienberg M, Glenthøj BY, Jensen KS, Oranje B. A single high dose of escitalopram increases mismatch negativity without affecting processing negativity or P300 amplitude in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2010 Aug;24(8):1183-92.
136. Li XL, Wang HY. Unconscious cognitive dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of panic disorder: evidence from the late positive potential. *Neuroreport.* 2018 Jan 3;29(1):6-7.
137. Harber L, Hamidian R, Bani-Fatemi A, Wang KZ, Dada O, Messina G, Monda M, Chieffi S, De Luca V. Meta-Analysis of Neuropsychological Studies in Panic Disorder Patients: Evidence of Impaired Performance during the Emotional Stroop Task. *Neuropsychobiology.* 2019;78(1):7-13.
138. Gordon E, Liddell BJ, Brown KJ, Bryant R, Clark CR, Das P, Dobson-Stone C, Falconer E, Felmingham K, Flynn G, Gatt JM, Harris, A, Hermens DF, Hopkinson PJ, Kemp AH, Kuan SA, Lazzarro I, Moyle J, Paul RH, Rennie CJ, Schofield P, Whitword T, Williams LM. Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders. *J Integr Neurosci.* 2007 Mar;6(1):1-34.
139. Schall U. Is it time to move mismatch negativity into the clinic? *Biol Psychol.* 2016 Apr;116:41-46.
140. Schröger E. On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology.* 1997 May;34(3):245-57.

141. Sussman E, Winkler I, Schröger E. Top-down control over involuntary attention switching in the auditory modality. *Psychon Bull Rev.* 2003 Sep;10(3):630-7.
142. Näätänen R, Kujala T, Winkler I. Auditory processing that leads to conscious perception: a unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology.* 2011 Jan;48(1):4-22.
143. Greenwood LM, Broyd SJ, Croft R, Todd J, Michie PT, Johnstone S, Murray R, Solowij N. Chronic effects of cannabis use on the auditory mismatch negativity. *Biol Psychiatry.* 2014 Mar 15;75(6):449-58.
144. Rentzsch J, Buntebart E, Stadelmeier A, Gallinat J, Jockers-Scherübl MC. Differential effects of chronic cannabis use on preattentive cognitive functioning in abstinent schizophrenic patients and healthy subjects. *Schizophr Res.* 2011 Aug;130(1-3):222-7.
145. Lee M, Sehatpour P, Hoptman MJ, Lakatos P, Dias EC, Kantrowitz JT, Martinez AM, Javitt DC. Neural mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2017 Nov;22(11):1585-93.
146. Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U. Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol.* 1999 Feb;110(2):317-23.
147. Eysenck MW, Derakshan N, Santos R, Calvo MG. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion.* 2007 May;7(2):336-53.
148. Olatunji BO, Deacon BJ, Abramowitz JS, Valentiner DP. Body vigilance in nonclinical and anxiety disorder samples: structure, correlates, and prediction of health concerns. *Behav Ther.* 2007 Dec;38(4):392-401.
149. Woods DL. Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event-related brain potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992 Sep-Oct;84(5):456-68.
150. Fu M, Wang L, Zhang M, Yang Y, Sun X. A mismatch negativity study in Mandarin-speaking children with sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Dec;91:128-40.
151. Hahne A, Mainka A, Leuner A, Mürbe D. Adult Cochlear Implant Users Are Able to Discriminate Basic Tonal Features in Musical Patterns: Evidence From Event-related Potentials. *Otol Neurotol.* 2016 Oct;37(9):e360-8.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicole Mária Alice Tänzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Mismatch-Negativität (MMN) bei Patienten mit Panikstörung“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Nicole Mária Alice Tänzer hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

- 1) Rentzsch J<sup>3</sup>, Thoma L<sup>3</sup>, Gaudlitz K, Tänzer N, Gallinat J, Kathmann N, Ströhle A, Plag J. Reduced Sensitivity to Non-Fear-Related Stimulus Changes in Panic Disorder. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):31-7. doi: 10.1159/000498867. Epub 2019 Apr 4.

Beitrag im Einzelnen:

- Rekrutierung der Probanden der gesunden Kontrollgruppe
- Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchungen

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. Ströhle

---

Unterschrift der Doktorandin Nicole Mária Alice Tänzer

---

<sup>3</sup> geteilte Erstautorenschaft.

## Lebenslauf

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

---

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

## Publikationsliste

- 1) Rentzsch J<sup>4</sup>, Thoma L<sup>4</sup>, Gaudlitz K, Tänzer N, Gallinat J, Kathmann N, Ströhle A, Plag J. Reduced Sensitivity to Non-Fear-Related Stimulus Changes in Panic Disorder. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):31-7. doi: 10.1159/000498867. Epub 2019 Apr 4.
- 2) Thoma L, Rentzsch J, Gaudlitz K, Tänzer N, Gallinat J, Kathmann N, Ströhle A, Plag J. P50, N100 and P200 Sensory Gating in Panic Disorder. *Clin EEG Neurosci*. 2020 Sep;51(5):317-24. doi: 10.1177/1550059419899324. Epub 2020 Jan 9.

---

<sup>4</sup> geteilte Erstautorenschaft.



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank Personen aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Ein großer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Ströhle für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die geduldige wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit. Für die Durchsicht und die kritischen Anmerkungen möchte ich mich herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten sowie Probandinnen und Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten.

Bei Dr. rer. medic. Katharina Gaudlitz und Herrn Dr. med. Jens Plag möchte ich mich für ihre Hilfestellung bedanken. Die fortdauernde und geduldige Gesprächsbereitschaft, die Anleitung bei den EEG-Untersuchungen und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge haben ganz wesentlich zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihnen professionell und intensiv begleitet. Für die kompetenten Ratschläge und für die mehrfache Durchsicht der Monografie bin ich sehr dankbar.

M.Sc.-Psych. Lars Thoma danke ich sehr für die Beantwortung inhaltlicher Fragen und die Erteilung wertvoller Ratschläge.

Herrn Dr. med. Johannes Rentzsch möchte ich ganz herzlich für die technische Unterstützung bei der Auswertung der elektrophysiologischen Daten und die engmaschige Hilfestellung bezüglich der Visualisierung der EEG-Daten danken.

Bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Spezialambulanz für Angsterkrankungen am Campus Charité Mitte möchte ich mich für das freundliche Entgegenkommen und die Aufnahme in das Team ganz herzlich bedanken.

Großer Dank gebührt meinem Doktorandenvorgänger Herrn Andreas Hoffmann, der mich freundschaftlich in das Team aufnahm und in die Arbeit der EEG-Untersuchungen einführte.

Meiner ehemaligen Mitdoktorandin Frau Dr. med. Nicole Karl möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Probanden bedanken.

Meiner Schwester Nora Tänzer gebührt großer Respekt für die unermüdlichen, energieaufwendigen Korrekturen und die äußerst hilfreichen Ratschläge zur Formgestaltung der vorliegenden Arbeit. Ich danke ihr ganz besonders für die konstruktiven kritischen und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen, die maßgeblichen Anteil an der Fertigstellung der Dissertation haben.

Meiner guten Freundin und ehemaligen Kommilitonin Dr. med. Katharina Lauritsch bin ich für Ihre hilfreiche und resolute Unterstützung auf fachlicher und mentaler Ebene tief verbunden. Ihre differenzierten kritischen Anmerkungen und ihre Hilfe und Ratschläge bezüglich der Arbeit am Computer, der Installation von erforderlichen Programmen für die Literaturrecherche und das Korrekturlesen waren eine große Hilfe beim Verfassen der Dissertation.

Einen großen Dank möchte ich meiner guten Freundin Antonia von Zelberschwecht aussprechen, die mir bei der Übersetzung ins Englische sehr hilfreiche Ratschläge erteilte.

Bei Frau Dipl.-Psych. Anna Diyachkova möchte ich mich für die beispiellose Unterstützung bedanken. Sie half mir, an mich und meine Fähigkeiten zu glauben und nie das Ziel aus den Augen zu verlieren.

Bei Dipl.-Psych. Ines Tischer danke ich für die innige Freundschaft und die mentale Begleitung der finalen Phase der Arbeit.

Anneliese und Herbert Knaepel gebührt ein großer Dank für die Unterstützung während meines gesamten Medizinstudiums und der Arbeit an dieser Promotion. Durch den mentalen und finanziellen erbrachten Rückhalt haben sie großen Anteil an der Vollendung der Dissertation.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Ehemann Alexander Tänzer, ohne dessen Geduld, Verständnis und stetige Motivation die Fertigstellung der Arbeit nicht hätte gelingen können. Zu jeder Zeit stand er mir liebevoll unterstützend zur Seite. Er gab mir sehr hilfreiche Ratschläge bei der Erstellung der Grafiken und kümmerte sich auch bei gravierenden Hardwareproblemen um die Sicherung des Dokuments.

Einen besonderen Dank möchte ich meinen Eltern Anna und Dr. med. Tamás Tänzer aussprechen. Ohne deren aufopferungsvolle Unterstützung in jeder Lebenslage, sei es moralischer oder finanzieller Art, und bedingungslose Liebe hätten weder mein Medizinstudium noch die Promotion erfolgreich beendet werden können. Aus diesem Grund ist diese Dissertation meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit gewidmet.

Leider konnte mein Vater die Fertigstellung der Dissertation nicht mehr erleben. Er hat maßgeblich zu meinem Berufswunsch beigetragen, mir fachlich und menschlich viel auf dem Weg mitgeben können und mir aufgezeigt, wie essenziell ein humaner Umgang mit Patienten ist. Für den kritischen fachlichen Austausch und die Inspiration danke ich ihm sehr.