

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig – Maximilians – Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Neurofunktionelle Aspekte von experimentell induzierter Angst
bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Agnieszka Ilona Chrobok

aus

Katowice, Polen

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Otmar Bayer

Priv. Doz. Dr. med. Wolfgang Büchele

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. hum. biol. Dipl.-Psych. Susanne Karch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2017

*“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood.
Now is the time to understand more, so that we may fear less.”*

Maria Skłodowska-Curie

Für meine Eltern – man könnte sich keine besseren vorstellen

Dla moich rodziców – nie można wyobrazić sobie lepszych

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|----------------|--|
| µg | Mikrogramm |
| AC | Anteriore Kommissur |
| ACC | (engl. anterior cingulate cortex) - Anteriorer cingulärer Kortex |
| ACTH | Adrenocortikotropes Hormon |
| AF | Atemfrequenz |
| API | (engl.) Acute Panic Inventory |
| ASI | (engl.) Anxiety Status Inventar –Angst Status Inventar |
| BA | Brodmann-Areal |
| BAI | Beck Angst Inventar |
| BDI | Beck Depression Inventar |
| BOLD | (engl.) Blood Oxygenation Level Dependent |
| BPPV | (engl.) Benign paroxysmal positional vertigo - Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel |
| CBF | Cerebral Blood Flow |
| CCK-4 | Cholezystokinintetrapeptid |
| CRH | Corticotropin-releasing Hormone |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DLPFC | (engl. dorsolateral prefrontal cortex) - Dorsolateraler präfrontaler Kortex |
| DSM | (engl.) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| DTI | (engl.) Diffusion Tensor Imaging |
| EPI | (engl.) Echo Planar Imaging |
| ES | Effektstärke |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FWHM | (engl.) field width at half maximum |
| GLM | (engl.) General Linear Model |
| HAMA | (engl.) Hamilton Anxiety Rating Scale - Hamilton Angstsкала |
| HAMD | (engl.) Hamilton rating scale for depression - Hamilton Depression Skala |
| HC | (engl.) Healthy controls – gesunde Kontrollprobanden |
| HF | Herzfrequenz |
| HPA | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden System |
| Hz | Hertz |
| ICA | (engl.) Independent Component Analysis |
| ICD | (engl.) International Classification of Diseases |
| KK | Korrelationskoeffizient |
| M | Mittelwert |
| mg | Milligramm |
| MINI | Mini International Neuropsychiatric Interview |
| MPFC | Medialer präfrontaler Kortex |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunden |
| MTA | Medizinisch-technische Assistentin |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NEO-FFI | (engl.) Neuroticism-Extraversion-Openness Inventory - Fünf Faktoren Inventar |
| NORM | Gesunde Kontrollprobanden |
| OFC | (engl. orbitofrontal cortex) - Orbitofrontaler Kortex |
| PC | Posteriore Kommissur |
| PET | Positronenemissionstomographie |

| | |
|--------------|--|
| PFC | (engl.) prefrontal cortex - Präfrontaler Kortex |
| PMR | Progressive Muskelrelaxation |
| PPV | (engl.) phobic postural vertigo – phobischer Schwankschwindel |
| PSS | (engl.) panic symptom scale |
| ROI | (engl.) region of interest |
| SD | (engl.) standard deviation Standardabweichung |
| SMA | Supplementär-motorisches Areal |
| SPSS | (engl.) statistical package for the social sciences |
| SSRI | (engl.) serotonin-specific reuptake - Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer inhibitor |
| STAI | (engl.) State and Trait Anxiety Inventar |
| T2 | Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxationszeit) |
| TE | (engl.) time of echo - Echozeit |
| TR | (engl.) time of repetition |
| VAS | Visuelle Analog-Skala |
| VHQ-D | (engl.) Vertigo Handicap Questionnaire – deutsche Version |
| VM | Vestibuläre Migräne |
| Voxel | kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen |
| vs. | Versus |
| VSS-D | (engl.) Vertigo Symptom Scale – deutsche Version |

TABELLENVERZEICHNIS

| | | Seite |
|-------------------|---|-------|
| Tabelle 1 | Relative Häufigkeiten von Diagnosen in einer überregionalen Spezialambulanz für Schwindel | 14 |
| Tabelle 2 | Häufigkeit der Diagnose des phobischen Schwankschwindels in Zusammenstellung aus verschiedenen Publikationen im Vergleich zum benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) | 19 |
| Tabelle 3 | Der Durchschnittswert der Effektstärken (ES) für drei verschiedene Domänen | 26 |
| Tabelle 4 | Auflistung der in der Studie verwendeten Erhebungsinstrumente | 55/56 |
| Tabelle 5 | PSS Einzelsymptome | 61 |
| Tabelle 6 | Vergleich der Ergebnisse der PSS-Skala zwischen Patienten und Kontrollprobanden | 68 |
| Tabelle 7 | Vergleich der Durchschnittswerte der einzelnen PSS-Items vor CCK-4 zwischen Patienten und Probanden | 70 |
| Tabelle 8 | Vergleich der Durchschnittswerte der PSS-Werte nach CCK-4 zwischen Patienten und Probanden | 71 |
| Tabelle 9 | Vergleich der Herz- und Atemfrequenz bei beiden untersuchten Gruppen | 77 |
| Tabelle 10 | Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen zwischen beiden untersuchten Gruppen | 80 |
| Tabelle 11 | Erhöhte BOLD-Aktivität während der Erwartungsangst bei Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden | 82 |
| Tabelle 12 | Neuronale Reaktionen bei der Erwartungsangst beim Vergleich von Patienten mit Gesunden, welche die Kriterien der Paniker erfüllten | 84 |
| Tabelle 13 | Hirnregionen, in denen sich während der Erwartungsangst erhöhte BOLD-Reaktionen zeigten bei Panikern vs. Nicht-Panikern der Patientengruppe | 86 |
| Tabelle 14 | Hirnregionen, in denen während der durch CCK-4 induzierten Angst, BOLD-Reaktionen aufgezeichnet wurden | 88 |
| Tabelle 15 | Hirnregionen, in denen während der durch CCK-4 induzierten Angst beim Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden, welche die Kriterien der Paniker erfüllten | 90 |
| Tabelle 16 | Hirnregionen, in denen während der durch CCK-4 induzierten Angst bei Panikern der Patienten erhöhte BOLD-Reaktionen zu sehen waren als bei Nicht-Panikern der gleichen Gruppe | 92 |
| Tabelle 17 | Hirnregionen, in denen während der durch CCK-4 induzierten Angst, BOLD-Reaktionen aufgezeichnet wurden (HC Paniker vs. HC Nicht-Paniker) | 94 |
| Tabelle 18 | Signifikante Korrelationen zwischen Herz- und Atemfrequenz und den Aktivierungen in den ROIs bei gesunden Kontrollprobanden (HC) während der Wirkung von CCK-4 | 99 |

| | | |
|-------------------|--|---------|
| Tabelle 19 | Signifikante Korrelationen zwischen Fragebögen und den Aktivierungen in den ROIs bei gesunden Kontrollprobanden (HC) während der Erwartungsangst | 101 |
| Tabelle 20 | Signifikante Korrelationen zwischen Fragebögen und den Aktivierungen in den ROIs bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und bei Patienten (PPV) während der durch CCK-4 induzierten Angst | 102-105 |

ABBILDUNGSVERZECHNIS

| | | Seite |
|---------------------|---|-------|
| Abbildung 1 | Pathogenetisches Modell des sekundären somatoformen Schwankschwindels | 17 |
| Abbildung 2 | Ergebnisse einer Verlaufsuntersuchung über 1 Jahr an Patienten mit einer vestibulären Erkrankung | 22 |
| Abbildung 3 | Relative Häufigkeit an einem vestibulären Schwindelsyndrom zu erkranken, in Abhängigkeit der psychiatrischen Vorgeschichte | 22 |
| Abbildung 4 | Abbildung Nr. 20 aus dem Buch von Charles Darwin's "The Expression of the Emotions in Man and Animals" | 30 |
| Abbildung 5 | Der Papezkreis – funktionelle und neuroanatomische Theorie der Emotionsentstehung | 31 |
| Abbildung 6 | Die wichtigsten Strukturen des „emotionalen Gehirns“ | 34 |
| Abbildung 7 | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)–System | 42 |
| Abbildung 8 | Der BOLD-Effekt - schematisch dargestellt | 53 |
| Abbildung 9 | Siemens MAGNETOM Verio | 54 |
| Abbildung 10 | Das Untersuchungsparadigma | 62 |
| Abbildung 11 | Vordefinierte ROI-Templates von Brain Voyager™. | 65 |
| Abbildung 12 | Selbstdefinierte Regions of Interest (ROI) bei Erwartungsangst vs. Arousal danach | 66 |
| Abbildung 13 | Selbstdefinierte Regions of Interest (ROI) bei CCK-4 vs. Arousal danach | 67 |
| Abbildung 14 | Verteilung der Gesamtsumme der Panic Symptome Scale, prä- und post-Messung bei gesunden Kontrollprobanden und bei Patienten mit PPV | 69 |
| Abbildung 15 | Gegenüberstellung der bei der PSS Skala von gesunden Probanden angegebenen Symptome vor und nach der CCK-4 Gabe | 72 |
| Abbildung 16 | Gegenüberstellung der von Patienten bei der PSS-Skala angegebenen Symptome vor und nach der CCK-4 Gabe | 72 |
| Abbildung 17 | Vergleich der durchschnittlichen Herzfrequenz bei Patienten und Probanden | 75 |
| Abbildung 18 | Vergleich der durchschnittlichen Atemfrequenz bei Patienten und Probanden | 76 |
| Abbildung 19 | Angaben von 15 PPV-Patienten auf der VAS Skala zur Erfassung von Ähnlichkeit der erlebten Symptomatik mit der Schwindelsymptomatik | 79 |

| | | |
|---------------------|--|----|
| Abbildung 20 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Patienten mit PPV und der gesunden Kontrollprobanden unter Erwartungsangst | 83 |
| Abbildung 21 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker unter den Patienten mit PPV mit den Panikern der gesunden Kontrollprobanden unter Erwartungsangst | 85 |
| Abbildung 22 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker mit den Nicht-Panikern der Patienten mit PPV unter Erwartungsangst | 87 |
| Abbildung 23 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Patienten mit PPV und den gesunden Kontrollprobanden unter CCK-4 | 89 |
| Abbildung 24 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker unter den Patienten mit PPV mit den Panikern der gesunden Kontrollprobanden unter CCK-4 | 91 |
| Abbildung 25 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker mit den Nicht-Panikern der Patienten mit PPV unter CCK-4 | 93 |
| Abbildung 26 | Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker und der Nicht-Paniker bei gesunden Kontrollprobanden unter CCK-4 | 95 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|---|--------------|
| 1. EINLEITUNG | 13 |
| 1.1 PHOBISCHER SCHWANKSCHWINDEL | 13 |
| 1.1.1 DIAGNOSE UND SYMPTOME | 14 |
| 1.1.2 DIAGNOSTIK | 15 |
| 1.1.3 DIFFERENTIALDIAGNOSTIK | 18 |
| 1.1.4 PRÄVALENZ UND INZIDENZ | 18 |
| 1.1.5 DIFFERENTIALDIAGNOSE: ANGSTSTÖRUNG – PANIKATTACKEN | 20 |
| 1.1.6 THERAPIE | 23 |
| 1.1.7 BIOLOGISCHE UND NEUROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN - PHOBISCHER SCHWANKSCHWINDEL UND BILDGEBENDE UNTERSUCHUNGEN | 27 |
| 1.2 EXPERIMENTELLE INDUKTION VON ANGST | 29 |
| 1.2.1 UNTERSUCHUNG VON EMOTIONEN | 29 |
| 1.2.2 PHYSIOLOGIE UND ANATOMIE DER EMOTIONEN | 29 |
| 1.2.3 AMYGDALA (CORPUS AMYGDOLAIDEUM) | 32 |
| 1.2.4 WEITERE ANGSTASSOZIIERTE HIRNSTRUKTUREN | 35 |
| 1.3 UNTERSUCHUNG VON EMOTIONEN ANHAND ANGSTINDUZIERENDER SUBSTANZEN | 36 |
| 1.3.1 CCK-4 ALS PROVOKATIONSSUBSTANZ FÜR EXPERIMENTELL INDUZIERT PANIKATTACKEN | 39 |
| 1.3.2 HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDEN (HPA)-SYSTEM UND CHOLEZYSTOKININ | 41 |
| 1.3.3 CCK-4 UND BILDGEBUNG | 43 |
| 2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN | 47 |
| 2.1 FRAGESTELLUNGEN | 47 |
| 2.2 HYPOTHESEN | 48 |
| 3. METHODE | 49 |
| 3.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE | 49 |
| 3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN | 50 |
| 3.3 MATERIALIEN | 51 |
| 3.3.1 CCK-4 | 51 |
| 3.3.2 FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (FMRT) | 51 |
| 3.3.2.1 FMRT-AUFKLÄRUNG | 54 |
| 3.3.2.2 BESCHREIBUNG DES GERÄTS | 54 |
| 3.3.2.3 ERHEBUNG DER DATENSÄTZE | 54 |
| 3.3.3 FRAGEBÖGEN | 55 |
| 3.4 ABLAUF DER UNTERSUCHUNG | 61 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.5 | ANALYSE DER FUNKTIONELLEN MRT-DATEN | 63 |
| 3.5.1 | REGION OF INTEREST (ROI) - ANALYSE | 64 |
| 3.5.2 | STATISTISCHE ANALYSE | 67 |
| 4. | ERGEBNISSE | 68 |
| 4.1 | PANIC SYMPTOM SCALE (PSS) | 68 |
| 4.2 | AUSWERTUNG DER NEUROPHYSIOLOGISCHEN DATEN – HERZFREQUENZ UND ATEMFREQUENZ | 73 |
| 4.2.1 | HERZFREQUENZ | 73 |
| 4.2.2 | ATEMFREQUENZ | 74 |
| 4.3 | ERGEBNISSE PSYCHIATRISCHER UND PSYCHOLOGISCHER FRAGEBÖGEN | 77 |
| 4.3.1 | DEPRESSIVITÄT | 77 |
| 4.3.2 | ÄNGSTLICHKEIT | 77 |
| 4.3.3 | PERSÖNLICHKEIT | 77 |
| 4.3.4 | SCHWINDELSYMPTOMATIK | 78 |
| 4.3.5 | VAS | 78 |
| 4.4 | FMRT – ERGEBNISSE | 80 |
| 4.4.1 | ERWARTUNGSANGST | 80 |
| 4.4.1.1 | PATIENTEN VS. GESUNDE KONTROLLPROBANDEN | 80 |
| 4.4.1.2 | VERGLEICH PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV MIT PANIKER DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN | 82 |
| 4.4.1.3 | VERGLEICH DER PANIKER VS NICHT-PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV | 84 |
| 4.4.2 | CCK-4 | 86 |
| 4.4.2.1 | PATIENTEN VS. GESUNDE KONTROLLPROBANDEN | 86 |
| 4.4.2.2 | VERGLEICH DER PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV MIT PANIKERN DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN | 88 |
| 4.4.2.3 | VERGLEICH DER PANIKER VS NICHT-PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV | 90 |
| 4.4.2.4 | VERGLEICH DER PANIKER VS NICHT-PANIKER DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN | 92 |
| 4.5 | ROI-ANALYSE | 94 |
| 4.5.1 | ERWARTUNGSANGST | 94 |
| 4.5.2 | CCK-4 INDUZIERTER ANGST | 95 |
| 4.6 | VERGLEICH DER NEURONALEN AKTIVITÄT MIT NEUROPHYSIOLOGISCHEN INFORMATIONEN | 95 |
| 4.6.1 | KORRELATION DER FMRT-DATEN MIT DEN NEUROPHYSIOLOGISCHEN DATEN | 95 |
| 4.6.1.1 | ERWARTUNGSANGST | 95 |
| 4.6.1.2 | CCK-4 INDUZIERTER ANGST | 96 |
| 4.7 | KORRELATION DER FMRT-DATEN MIT DEN FRAGEBÖGEN | 99 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4.7.1 | ERWARTUNGSANGST | 99 |
| 4.7.1.1 | GESUNDE KONTROLLPROBANDEN | 99 |
| 4.7.1.2 | PATIENTEN MIT PHOBISCHEM SCHWANKSCHWINDEL | 101 |
| 4.7.2 | CCK-4 INDUZIERTE ANGST | 101 |
| 4.7.2.1 | GESUNDE KONTROLLPROBANDEN | 101 |
| 4.7.2.2 | PATIENTEN MIT PHOBISCHEM SCHWANKSCHWINDEL | 101 |
| 5. | DISKUSSION | 105 |
| 6. | ZUSAMMENFASSUNG | 115 |
| 7. | LITERATURVERZEICHNIS | 118 |
| 8. | ANHANG | 129 |
| | DANKSAGUNG | 146 |
| | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 148 |

1. EINLEITUNG

1.1 PHOBISCHER SCHWANKSCHWINDEL

Allgemein betrachtet bedeutet Schwindel eine Empfindung, eine Wahrnehmung oder eine Bewegung, während akut keine Bewegung stattfindet (Zajonc und Roland 2006). Schwindel als Symptom gehört zu einem der weitverbreitetsten, das bei der Begegnung Arzt-Patient in der klinischen Praxis genannt werden (Kroenke und Price 1993; Yardley, Owen et al. 1998) und wird neben dem Kopfschmerz als eines der häufigsten, das in der Neurologie berichtet wird (Kroenke und Mangelsdorff 1989; Yardley, Owen et al. 1998; Schappert und Nelson 1999; Moulin, Sablot et al. 2003).

Der phobische Schwankschwindel belegt Platz zwei unter den verschiedenen Formen des Schwindels, die in einer Spezialambulanz diagnostiziert werden (Tab. 1). Der phobische Schwankschwindel (PPV) wurde erstmals in den 1980iger und 1990iger Jahren beschrieben (Brandt und Dieterich 1986; Brandt 1991; Brandt, Huppert et al. 1994). Es werden bis heute noch verschiedene Begriffe in Bezug auf diese Form des Schwindels verwendet u. a. psychogener Schwindel oder somatoformer Schwindel.

| Diagnose | Häufigkeit [%] |
|--|----------------|
| Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) | 18,8 |
| Phobischer Schwankschwindel (PPV) | 16,0 |
| Zentraler vestibulärer Schwindel | 13,2 |
| Vestibuläre Migräne | 9,1 |
| Neuritis vestibularis | 7,9 |
| Morbus Menière | 7,4 |
| Bilaterale Vestibulopathie | 3,6 |
| Psychogen (ohne PPV) | 3,5 |
| Vestibularisparoxysmie | 2,7 |
| Perilymphfistel | 0,5 |
| Ungeklärte Ätiologie | 4,2 |
| Andere | 13,1 |

Tabelle 1 Relative Häufigkeiten von Diagnosen in einer überregionalen Spezialambulanz für Schwindel bei 4214 Patienten in der Zeit von 1989 bis 2002 (Strupp, Glaser et al. 2003). (mit freundlicher Genehmigung der Springer Science + Business Media).

1.1.1 DIAGNOSE UND SYMPTOME

Das Krankheitsbild ist durch subjektive Stand- und Gangunsicherheit gekennzeichnet, der organische Befund ist dabei unauffällig (Diener 2012). Er tritt typischerweise in Belastungssituationen auf und geht nicht mit vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen bzw. Hirnstammsymptomen einher. Die Patienten klagen zum Beispiel über einen wiederkehrenden Schwindel, der in verschiedenen Situationen, wie beim Einkaufen oder beim Autofahren auftreten kann (Dieterich 2000). Nicht selten kommen Attacken von Drehschwindel hinzu, welche als Benommenheitsgefühl beschrieben werden und in spezifischen Situationen auftreten können (Jahn, Strupp et al. 2007). Die Dauer einer solchen Attacke kann von Sekunden bis hin zu Minuten variieren.

Des Weiteren können für die Diagnosestellung des phobischen Schwankschwindels folgende Kriterien von Bedeutung sein (Brandt, Huppert et al. 1994; Brandt 1996; Eckhardt-Henn,

Hoffmann et al. 1997; Dieterich 2000; Eckhardt-Henn 2000; Dieterich und Eckhardt-Henn 2004a):

- Vegetative Begleitsymptome (während oder nach der Attacke) wie Engegefühl, Atemnot, Leeregefühl im Kopf, Schweißausbrüche, Herzrasen usw.
- Generalisierung der auslösenden Reize, die meist zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten führen.
- In manchen Fällen sind eine zwanghafte Persönlichkeit oder entsprechende Persönlichkeitszüge feststellbar.
- Nicht selten können depressive Symptome und ein labiler Affekt hinzukommen.

Zudem lassen sich oft, nach sorgfältiger Erfragung, vorangegangene Belastungssituationen (z. B. schwere Krankheit, Konflikt usw.) eruieren oder eine initiale (primäre) vestibuläre Erkrankung, z. B. Morbus Menière, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) oder Neuritis vestibularis, als Beginn der Symptomatik erkennen, selbst wenn die Ereignisse bereits einige Wochen zurückliegen. Weiterhin können vestibuläre Sensationen nicht selten auch mit Angstsymptomen (Angst zu fallen, Angst vor der nächsten Attacke usw.) verbunden sein (Eckhardt-Henn 2000) und vor allem in Situationen auftreten, die als Auslöser für solche Ängste gesehen werden können.

1.1.2 DIAGNOSTIK

Die Diagnostik des phobischen Schwankschwindels ist nicht einfach, sodass die Zeitspanne von der ersten Arztkonsultation bis zur Diagnosestellung im Durchschnitt drei Jahre beträgt (Huppert, Kunihiro et al. 1995) und viele Arztbesuche, Untersuchungen und vielfach falsche Diagnosen beinhalten kann. Entscheidend für die Diagnosestellung sind nicht nur die Ergebnisse der apparativen Diagnostik, sondern vor allem eine präzise erhobene Anamnese.

Zu den wichtigsten Punkten, welche bei der anamnestischen Untersuchung erforderlich sind, zählen: Art, Dauer, Auslösbarkeit und/oder Verstärkung der Symptomatik und die Begleitsymptome des Schwindels (Jahn, Strupp et al. 2007).

Nicht selten kommt es vor, dass die Patienten, die bereits einen vestibulären Ausfall erlitten haben, in der Folge eine Symptomatik entwickeln, die der organischen ähnelt. Dies kann irreführend sein und die Diagnosestellung erschweren (Eckhardt-Henn 2000). Tritt der phobische Schwankschwindel nach einer zunächst organischen Ursache auf, wird von einem somatoformen Schwindel in Folge organischer Schwindelerkrankung gesprochen (Dieterich und Eckhardt-Henn 2004a). Dies wurde vor allem häufig bei Patienten mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel und mit Morbus Menière beobachtet (Dieterich und Eckhardt-Henn 2004a). In einem solchen Fall sollte die vollständige Diagnostik erneut durchgeführt werden, um ausschließen zu können, dass noch eine Restsymptomatik vorhanden ist (Dieterich und Eckhardt-Henn 2004a).

Somit lässt sich der somatoforme Schwindel in zwei Subgruppen einteilen: als primärer und sekundärer Schwindel. Bei dem primären somatoformen Schwindel kann keine somatische Vorerkrankung, die den Schwindel erklären würde, festgestellt werden (Schultz und Helmchen 2006). Man geht davon aus, dass die Symptomatik als Resultat einer psychosomatischen oder psychiatrischen Störung besteht. Der sekundäre somatoforme Schwindel tritt meistens nach einer vorangegangenen Erkrankung des vestibulären Systems auf (siehe Abb. 1, Dieterich und Eckhardt-Henn 2004b). Schultz und Helmchen (2006) beschreiben, dass es sich dabei genau um die Patienten handelt, denen es häufig am schwersten fällt, die Diagnose anzunehmen. In manchen Publikationen wird die Zahl der unter somatoformem Schwindel Leidenden aus der Gesamtheit der chronischen Schwindelpatienten auf zwischen 30 – 50 % geschätzt (Yardley und Redfern 2001). Nach Einschätzung von Balaban und Thayer (2001) sind Angststörungen die häufigste Ursache für somatoformen Schwindel. Zudem konnte allgemein die hohe Komorbidität von phobischem Schwankschwindel und psychischen Erkrankungen nachgewiesen werden; es treten vor allem Angststörungen und Depressionen auf (Balaban und Thayer 2001).

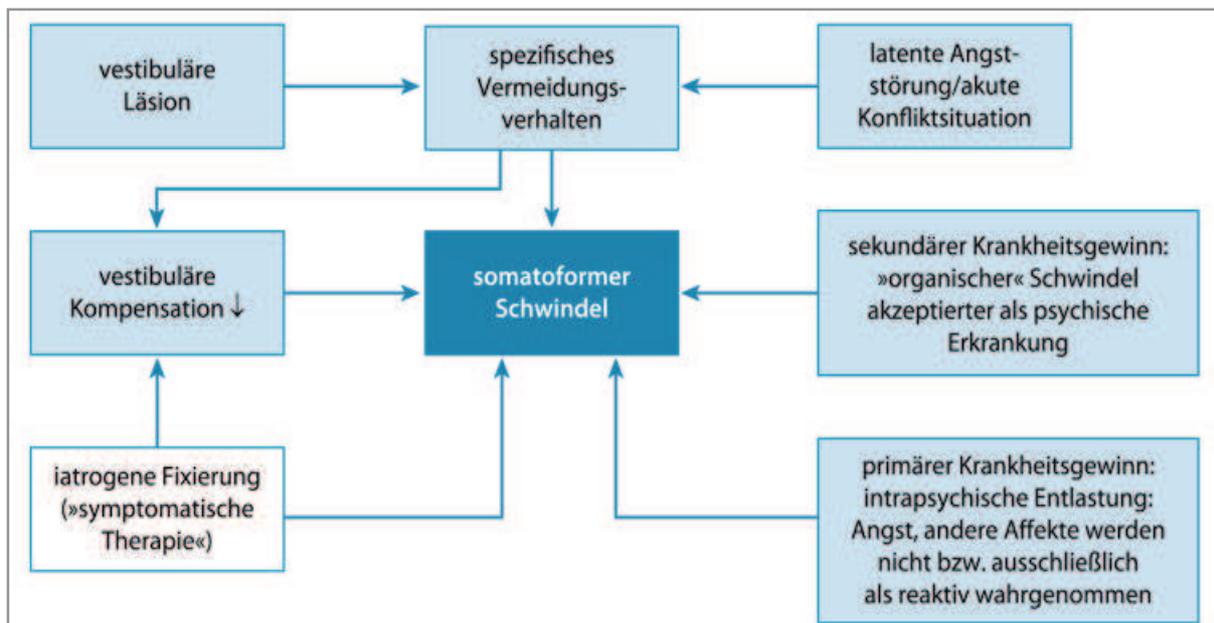


Abbildung 1 Pathogenetisches Modell des sekundären somatoformen Schwankschwindels modifiziert nach (Dieterich und Eckhardt-Henn 2004b; 2006) aus der Publikation von Brandt et al. (2013): (mit freundlicher Genehmigung der Springer Science + Business Media).

Der Verlauf des phobischen Schwankschwindels scheint dennoch insgesamt günstig zu sein. Eine der ersten Follow-up-Studien mit 78 phobischen Patienten und 17 weiteren Probanden mit psychogenen Gang- und Standstörungen, in der anhand eines Fragebogens der Verlauf der Krankheit eruiert worden ist, zeigte, dass 72 % der Patienten mit einer PPV-Diagnose, die erneut nach einem halben Jahr bis fünf Jahre befragt worden waren, entweder symptomfrei waren oder zumindest eine deutliche Besserung der Symptomatik erlebt haben (22 % symptomfrei, 50 % deutliche Verbesserung) (Brandt, Huppert et al. 1994). Auch die Prognose für Patienten mit PPV, deren Symptomatik bereits seit sehr langer Zeit bestand, war positiv, auch wenn die Beschwerden bereits seit vielen Jahren (max. 20 Jahren) bestanden. Hingegen ist bei der Hälfte (53 %) der Probanden mit psychogener Störung die Haltung und der Gang im Krankheitsbild unverändert geblieben: Die Symptome bei den Gang- und Standstörungen besserten sich nur dann, wenn sie nicht länger als vier Monate präsent waren (Brandt, Huppert et al. 1994).

1.1.3 DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Bei der Differentialdiagnose ist an die bilaterale Vestibulopathie, Durchblutungsstörungen, Vestibularisparoxysmie sowie an Hirnstamm- und Kleinhirnstörungen zu denken (Dieterich 2000). Diese zählen zu den häufigsten Fehldiagnosen und können in der Regel ausgeschlossen werden, da die aufgezählten Störungen nicht über viele Monate ohne zusätzliche herdneurologische Defizite möglich sind. Die Diagnose der Durchblutungsstörung, kann ausgeschlossen werden, wenn die von Patienten beschriebenen Attacken nur in bestimmten Situationen auftreten (Dieterich 2000). Morbus Menière kann mit Hilfe der apparativen Diagnostik und fehlenden Ohrsymptomen unterschieden werden (Dieterich und Eckhardt-Henn 2004b). Die Diagnose des zervikogenen Schwindels beinhaltet eine Schmerzsymptomatik im Nacken, Hinterhaupt und Schulter, welche bei PPV nicht auftreten. Eine falsch gestellte Diagnose kann zusätzlich zu iatrogen verstärkter Fixation auf die somatische Ursache des Leidens und evtl. zu unbeabsichtigter Chronifizierung der Krankheit führen, was mit weiteren psychischen und sozioökonomischen Folgen verbunden sein kann (Eckhardt-Henn 2000). Es kommt oft vor, dass Patienten, die eine Diagnose des phobischen Schwankschwindels erhalten haben, Schwierigkeiten im Umgang mit dieser Diagnose haben: viele Patienten gehen von einer organischen Ursache der beschriebenen Beeinträchtigungen aus; eine psychische Beteiligung wird dabei häufig abgelehnt. Dies mag unter anderem an der Tatsache liegen, dass die Schwindelsymptomatik ohne subjektives Erleben von Angst auftreten kann.

1.1.4 PRÄVALENZ UND INZIDENZ

Schwindel ist einer der fünfundzwanzig häufigsten Gründe für die Konsultation eines Arztes bei der amerikanischen Bevölkerung, untersucht in einer Zeitspanne von zwei Jahren (Schappert und Nelson 1999). In Deutschland leidet fast jeder fünfte Erwachsene unter

Schwindel (Neuhauser, Radtke et al. 2008; Neuhauser 2009). Neuhauser und Kollegen (2008) stellten in einer Stichprobe von 4869 erwachsenen Deutschen eine 12-monatige Prävalenz für Schwindel von 22,9 % und eine Inzidenz von 3,1 % fest. Die Prävalenzrate in der Lebenszeitspanne beträgt 29,3 %. In Amerika zeigte die Häufigkeitsverteilung in Bezug auf das Geschlecht eine überwiegende Mehrheit der weiblichen Patienten (62,15 % vs. 37,9 %) (Schappert und Nelson 1999). Auch in Deutschland ist die Lebenszeitprävalenz bei Frauen höher als bei Männern (35,9 % w vs. 22,6 % m) (Neuhauser, Radtke et al. 2008).

Im Hinblick auf das Alter ist die Prävalenzrate nach amerikanischen Daten bei der Gruppe der 45- bis 64-Jährigen am höchsten (Schappert und Nelson 1999). In Deutschland tritt der Schwindel sowohl bei Frauen als auch bei Männern am häufigsten in der Gruppe der 18 bis 29-Jährigen (38,5 % Frauen, 21,0 % Männer) und bei den über 70-Jährigen (32,3 % Frauen, 20,2 % Männer) auf (Neuhauser 2009).

Eine aus den Jahren 1976 – 1985 (N = 572) stammende Übersicht ergab, dass bei allen Patienten, die als Hauptsymptom Schwindel angegeben hatten, der phobische Schwankschwindel als dritthäufigste Ursache beschrieben wurde (u. a. Brandt und Dieterich 1986; Dieterich 2000). Aus einer weiteren Übersicht aus den Jahren 1989-1997 ist ersichtlich, dass PPV gleich nach dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) zu den häufigsten Anlässen für eine Visite in der speziellen Schwindelambulanz zählt (siehe Tabelle 1 und 2) (u. a.: Dieterich 2000; Strupp, Glaser et al. 2003; Strupp und Brandt 2008).

| Diagnose | 1989-1997 (Dieterich 2000) | | 1989-2002 (Strupp, Glaser et al. 2003) | | 1990-1992 (Brandt, Huppert et al. 1994) | | 2006 (Jahn, Strupp et al. 2007) | |
|----------------|-------------------------------|------|---|------|--|-----|------------------------------------|------|
| | BPPV | PPV | BPPV | PPV | BPPV | PPV | BPPV | PPV |
| Häufigkeit [%] | 18,4 | 14,9 | 18,8 | 16,0 | 21 | 17 | 18,6 | 15,5 |

Tabelle 2 Häufigkeit der Diagnose des phobischen Schwankschwindels in Zusammenstellung aus verschiedenen Publikationen im Vergleich zum benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV).

Am häufigsten tritt PPV in der Altersgruppe der 21- bis 50-Jährigen (22 – 26 %) auf, zum Vergleich ist die Anzahl der BPPV-Patienten in der gleichaltrigen Gruppe viel niedriger (6 – 18 %) (Strupp, Glaser et al. 2003). Somit zählt der phobische Schwankschwindel zu der häufigsten Form des Schwindels im mittleren Alter. Je älter die Patienten werden desto kleiner wird der Anteil der PPV Diagnosen, sodass in sehr hohem Alter (81 – 90 Jahre) die Häufigkeit in beiden Gruppen bei 18 % liegt (Strupp, Glaser et al. 2003).

1.1.5 DIFFERENTIALDIAGNOSE: ANGSTSTÖRUNG – PANIKATTACKEN

Die Komorbidität von Schwindel und psychischen Erkrankungen ist hoch (Best, Eckhardt-Henn et al. 2009; Best, Tschan et al. 2009); es treten vor allem Angststörungen und Depressionen auf. Benommenheit und Angst sind als Symptome sehr charakteristisch für u. a. die Panikstörung und vestibulären Dysfunktionen. Der Ursprung der Symptomatik (also die primäre Erkrankung) ist insofern oft sehr schwer zu ermitteln (Beidel und Horak 2001). Bei beiden Erkrankungen können die Symptome episodisch auftreten, obwohl der organische Schwindel oft auch dauerhaft ist und nicht selten in Verbindung mit Kopfbewegungen gebracht werden kann. Der Schwindel der mit Panikattacken einhergeht, bleibt meistens nicht das einzige Symptom und wird oft von Symptomen wie Herzklopfen, Atemnot, Schwitzen usw. begleitet (Dengler, Selbmann et al. 2013).

Es kommt oft vor, dass Menschen, die wegen vestibulärer Ausfälle oder wegen Panikattacken unter Schwindel leiden, früher oder später das Gefühl des „Gestresst-seins“, der Erschöpfung und fehlender Fähigkeit sich zu konzentrieren entwickeln (Beidel und Horak 2001). Auch die Beeinträchtigung im Alltag ist bei beiden Gruppen relativ hoch. Patienten beider Gruppen vermeiden bestimmte Situationen (z. B. Menschenmengen, Aktivitäten die viele Kopfbewegungen verlangen usw.). Die subjektiv als unangenehm empfundenen Situationen, die meistens durch Unsicherheit und Desorientierung des Betroffenen hervorgerufen werden, führen dazu, dass auch die Patienten mit organischem Befund ein

Vermeidungsrepertoire entwickeln können, das dem von Angstpatienten sehr ähnlich ist (Beidel und Horak 2001). Unbekannte Situationen, große Räume etc. werden als Bedrohung, Verstärkung der Unsicherheit und als Ausdruck der eigenen Hilflosigkeit empfunden und schlussendlich vermieden.

Geschätzt wird, dass 20 – 50 % aller Schwindelarten eine Komorbidität einer psychischen Störung im Krankheitsverlauf aufweisen können (Kroenke, Lucas et al. 1992; Yardley, Medina et al. 1999). Eine Follow-up-Studie 5 bis 15 Jahre nach der Diagnosestellung an 106 Patienten zeigte, dass Depression, Angst- und somatoforme Störungen zu den häufigsten psychiatrischen Störungen bei Schwindelpatienten mit psychoorganischer Ursache der Erkrankung und bei Patienten mit einer psychiatrischen Komorbidität gehörten (Eckhardt-Henn, Breuer et al. 2003). Eine weitere Follow-up-Studie von Best und Kollegen (2009) an 68 Patienten mit vier verschiedenen Schwindelsyndromen zeigt den Verlauf der einzelnen Erkrankungsgruppen in einem Jahr mit Berücksichtigung von vestibulären Ausfällen und psychiatrischen Vorerkrankungen (siehe Abb. 2). Die Teilnehmer wurden neurologisch, neurootologisch sowie psychometrisch an fünf verschiedenen Terminen untersucht. Die Ergebnisse der Evaluation sind in der Abbildung 2 und 3 dargestellt: Patienten mit einer vestibulären Migräne (VM) hatten die höchste Inzidenzrate an psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte (66 %), der Unterschied im Vergleich zu den anderen Gruppen war jedoch nicht signifikant. Zudem zeigten Patienten mit Angsterkrankungen in der Vorgeschichte deutlich häufiger Symptome der Angsterkrankung beim ersten und zweiten Termin. Die Autoren schlussfolgern, dass kein Zweifel bestehe, dass Patienten mit organischen vestibulären Syndromen zusätzlich eine psychiatrische Erkrankung aufweisen. Die allgemeine, kumulative Inzidenzrate über ein Jahr beträgt 67,6 % (Best, Eckhardt-Henn et al. 2009).

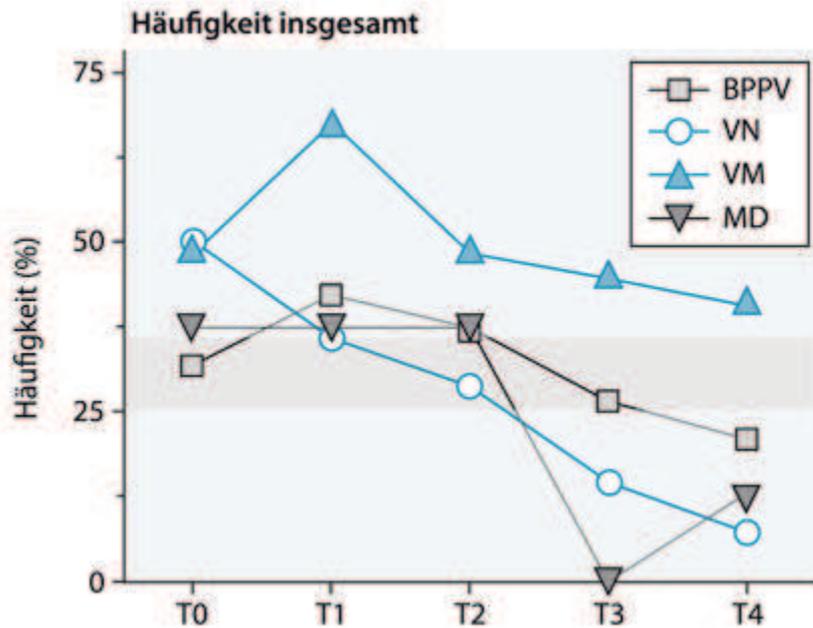


Abbildung 2 Ergebnisse einer Verlaufsuntersuchung über ein Jahr an Patienten mit einer vestibulären Erkrankung – Darstellung der Häufigkeit (in %) des Auftretens einer psychiatrischen/somatiformen Störung – aus Brandt, Dieterich et al. (2013), modifiziert nach (Best, Eckhardt-Henn et al. 2009): (mit freundlicher Genehmigung der Springer Science + Business Media). BPPV: benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel; VN: Neuritis vestibularis; VM: vestibuläre Migräne; MD: Morbus Menière. T0: Beginn der Erkrankung; T1: 6 Wochen danach; T2: 3 Monate; T3: 6 Monate; T4: 1 Jahr.

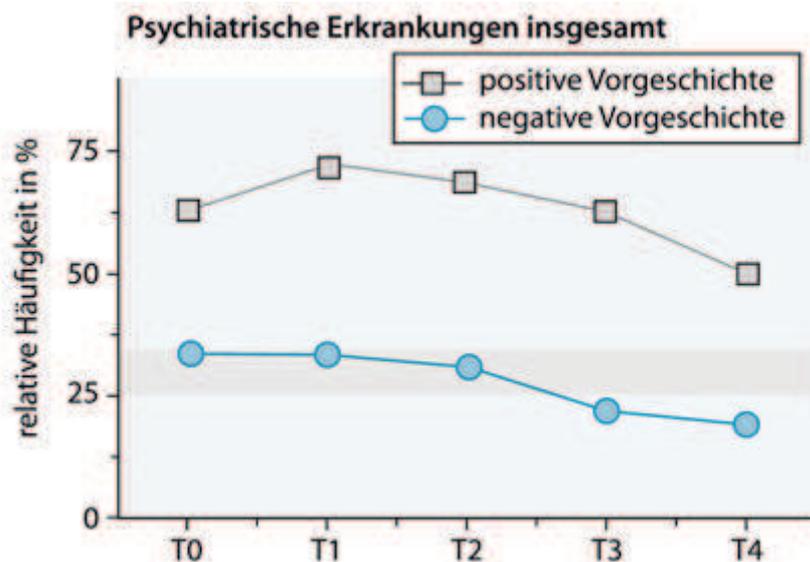


Abbildung 3 Relative Häufigkeit an einem vestibulären Schwindelsyndrom zu erkranken, in Abhängigkeit der psychiatrischen Vorgeschichte aus Brandt, Dieterich et al. (2013) modifiziert nach (Best, Eckhardt-Henn et al. 2009): (mit freundlicher Genehmigung der Springer Science + Business Media). T0: Beginn der Erkrankung; T1: 6 Wochen danach; T2: 3 Monate; T3: 6 Monate; T4: 1 Jahr.

Eine retrospektive Studie an Patienten mit einer PPV-Diagnose (N = 132) mit oder ohne organischer Ursache zeigte, dass die Verteilung der Auslöser, welche verantwortlich für eine Entwicklung des psychisch bedingten Schwindels sind, gleichmäßig ist (Staab und Ruckenstein 2003). Bei 33 % der Patienten waren neurootologische Defekte für das Auftreten einer Angst- oder Affektstörung verantwortlich, bei weiteren 34 % brachten die neurootologischen Symptome lediglich die Erkrankungen selbst zum Vorschein. Bei einer Gruppe von 43 Probanden, konnte eine Angststörung als Ursache des Schwindels festgestellt werden.

1.1.6 THERAPIE

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) spricht eine klare Empfehlung für Psychotherapie für jene Fälle aus, bei denen die verschriebene Medikation oder die Übungen keinen erwünschten Effekt hervorbrachten (Diener 2012). Die Psychotherapie sollte an die zugrundeliegenden psychischen Störungen oder an die komorbide psychiatrische Erkrankung (sowohl primäre als auch sekundäre) angepasst werden (Diener 2012). Den Patienten, die zusätzlich zu der psychiatrischen Erkrankung eine Komorbidität einer dissoziativen Störung aufweisen, wird zu einer Psychotherapie im tiefenpsychologischen oder psychoanalytischen Verfahren geraten. Patienten mit einer Krankheit aus dem Kreis der Angststörungen, wie Panikstörung oder generalisierte Angststörung, wird eher zu einer Verhaltenstherapie mit eventueller zusätzlicher Einnahme von Psychopharmaka geraten (Diener 2012). Eine spezifisch angepasste Therapie (u. a. Entspannungsverfahren und operantes Verhaltenstraining) scheint die Methode der Wahl bei Patienten mit der Diagnose der somatoformen Störung (F45 nach ICD-10) zu sein.

Zu den wichtigsten Behandlungsbestandteilen dieser spezifischen Therapie zählen die Aufklärung über Ursachen und Funktionsmechanismen der Erkrankung sowie die Vermittlung therapeutischer Ansätze anhand verhaltenstherapeutisch ähnlichem Vorgehen,

wie z. B. die systematische Desensibilisierung durch Eigenexposition und Ermutigung zur vermehrten und regelmäßigen körperlichen Aktivität (Brandt 1996). Systematische Desensibilisierung ist ein aus der Verhaltenstherapie stammendes Verfahren. Ziel dieses Verfahrens ist es, in einer schrittweise eingeleiteten Konfrontation mit den angst- und schwindelauslösenden Reizen, eine Habituation der Angstreaktion zu erreichen. Um diese zu erreichen, wird zunächst eine Reizhierarchie erstellt, die möglichst viele Informationen über die Reize und deren Beschreibung (Art, Intensität usw.) liefern kann (Schaaf 2007). Als zweiter Schritt gilt die edukative Phase, die eine Erklärung der psychophysischen Zusammenhänge bietet und die auf das Vorgehen und den Verlauf der Konfrontation vorbereitet. Dabei ist es sehr wichtig, dem Patienten klar zu machen, dass das Vorgehen nicht nach einem Prinzip von „Alles oder Nichts“ funktioniert, d. h., dass eine Situation nicht nur als „stressig“ oder „nicht stressig“ gesehen werden soll. Einer der wichtigsten Punkte ist das Erlernen eines Entspannungsverfahrens (z. B. PMR nach Jacobson, Autogenes Training). Danach geht man in die Phase der Konfrontation über, welche abwechselnd mit der Entspannung durchgeführt wird. Die Entspannung wird immer dann eingeleitet, wenn sich die Angst in unerträglichem Maß steigert.

Man versucht zudem im Aufklärungsgespräch zu vermitteln, dass das Phänomen des Schwindels ohne organische Ursache bekannt ist und dass eine Selbstkontroll-Therapie zur Besserung führen kann (Brandt, Huppert et al. 1994). Eckhardt-Henn und Kollegen (1996; 2003) favorisieren bei der Behandlung von Schwindelpatienten eine interdisziplinäre Vorgehensweise, die neben der neurootologischen auch die psychiatrische und psychometrische Evaluation beinhaltet. Eine langfristige Therapie wird selten empfohlen. Bei starker Fixierung auf die Symptome und bei anhaltenden Beschwerden wird eine Verhaltenstherapie mit oder ohne Medikation befürwortet (Brandt 1996). Bei Patienten, die einen schweren chronifizierten Verlauf aufweisen und zudem eine Vielzahl an Vermeidungs- und Rückzugsverhalten zeigen, wird zu einer stationären Behandlung geraten (Eckhardt-Henn 2000).

Die Arbeitsgruppe um Yardley befasste sich mit dem Einfluss der Überzeugungen auf den Verlauf der Therapie (Yardley, Beech et al. 2001). Ziel der Studie war die Untersuchung der Verbindung zwischen Attribuierung, Wahrnehmung und Überzeugungen der Patienten

in Bezug auf Schwindelerkrankung und deren Konsequenzen. In die Studie wurden 76 Probanden (33 in der Behandlungsgruppe, 43 in der Kontrollgruppe) eingeschlossen, die sich aufgrund einer Schwindelsymptomatik bei ihrem Hausarzt gemeldet haben. Allen wurden an drei Zeitpunkten Fragebögen vorgelegt: kurz nach dem Arztbesuch, sechs Wochen später und nach sechs Monaten. Die Probanden wurden zu Überzeugungen (Dizziness Beliefs Scale), Symptomatik (VSS - Vertigo Symptom Scale) und Behinderung durch die Krankheit (VHQ - Vertigo Handicap Questionnaire) befragt. Zu den häufigsten Überzeugungen zum Beginn der Studie gehörten: „ich werde umfallen“, „ich werde nicht im Zustand sein, potentiell gefährliche Situationen zu überstehen, wie Treppensteigen oder Autofahren“, „ich werde in Ohnmacht fallen“, „ich werde mich verletzen“. Die Behandlungsgruppe nahm zweimal an einem 30-minütigen Vortrag (nach der Visite und sechs Wochen danach) über Gleichgewichtssystem, Ursachen für Schwindelgefühle und wie man diese mit Hilfe von Übungen verbessern kann (die auch in vivo präsentiert wurden) teil. Dabei erhielten die Patienten auch Übungen, die sie selbstständig zweimal am Tag durchführen sollten. Zudem wurden Spaziergänge, Ballsportarten und Entspannungsübungen empfohlen. Die Ergebnisse zeigten, dass die meisten Patienten am Anfang geglaubt haben, dass Schwindel eine negative Auswirkung auf deren Leben haben wird. In der post-Messung berichtete die Behandlungsgruppe wesentlich weniger negative Überzeugungen über den Ausgang der Erkrankung als die Kontrollgruppe. Die Autoren vermuten eine indirekte Verbindung zwischen Symptomen und Behinderungsgrad, beeinflusst durch die negativen Überzeugungen über die Symptomatik und deren Einfluss auf das Leben. Eine weitere Schlussfolgerung aus der Studie ist, dass wenn die Überzeugungen eine langfristige Aussage über den Grad der Behinderung geben können, dann ist der Verzicht auf körperliche Aktivität nicht nur eine Reaktion auf die Erkrankung, sondern vielmehr ein Verhalten, das die Erwartung von schlimmsten Konsequenzen zum Ausdruck bringt. Deswegen sprechen Yardley und Kollegen (2001) die Empfehlung aus, dass eine Therapie mit Übungen und Sportaktivitäten einen doppelten Gewinn für die Patienten bedeuten kann: 1. Die physische Aktivität reduziert tatsächlich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schwindels und dessen Folgen und 2. eine entsprechende Therapie kann dem Patienten dazu verhelfen die negativen Überzeugungen zu reduzieren, mehr Kontrolle über die Krankheit verleihen und helfen die befürchtete Behinderung zu reduzieren.

Eine vor kurzem publizierte Übersichtsarbeit von Schmid und Kollegen (2011) befasste sich mit der Thematik der Psychotherapie bei Schwindelerkrankungen, deren organische Ursache nicht vollständig erklärbar ist oder die in der Verbindung zu einer psychiatrischen Diagnose stehen. Die verschiedenen Datenbanken (Medline, PSYINDEX, PsycINFO) wurden nach Artikeln, die eine verhaltenstherapeutische Behandlung mit oder ohne vestibulärer Rehabilitation bei Patienten mit Schwindel beschrieben, durchsucht. Die Schwindelsymptomatik musste medizinisch unerklärbar sein oder mit einer psychiatrischen Diagnose wie Phobie, Panik-, Angst-, dissoziative bzw. somatoforme Störung oder Depression assoziiert sein. Auch anhaltender Schwindel nach einer zunächst organischen Ursache wurde mitberücksichtigt. Eingeschlossen wurden alle Studien, die in Englisch oder Deutsch publiziert wurden. Aus ursprünglich 1278 Forschungsartikeln wurden letztendlich drei randomisierte Studien eingeschlossen (zwei basierten auf der gleichen Stichprobe und wurden als eine Studie betrachtet) (Johansson, Akerlund et al. 2001; Andersson, Asmundson et al. 2006; Holmberg, Karlberg et al. 2006; Holmberg, Karlberg et al. 2007). Abschließend wurde die Qualität, Heterogenität (Q-Statistik) und die Effektstärke (Hedges' g) der Studien untersucht. Die Qualität der Studien lag bei 52,2 % - 58,7 % (nach dem Bewertungssystem von Moncrieff et al. (2001)). Die Studien umfassten insgesamt 87 Probanden (60 Frauen, 27 Männer). Die Ergebnisse der Effektstärken wurden in drei Kategorien unterteilt: Depression, Angst und Benommenheit (siehe Tabelle 3).

| | Behandlungsgruppe (ES) | Kontrollgruppe (ES) |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Benommenheitsgefühl | 0,46 | -0.04 |
| Angst | 0,10 | -0,03 |
| Depression | 0,17 | -0,02 |

Tabelle 3 Der Durchschnittswert der Effektstärken (ES) für drei verschiedene Domänen (Schmid, Henningsen et al. 2011).

Die drei Studien zeigten einen kleinen aber signifikanten Effekt im Bereich des Benommenheitsgefühls für die Behandlungsgruppe. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Psychotherapie durchaus effektiv sein kann bei Patienten, deren Schwindelsymptomatik nicht vollständig geklärt sei oder in Verbindung mit einer psychiatrischen Diagnose steht. Die Autoren bemängelten jedoch auch vor allem die Größe der Stichproben und fehlende Daten aus Langzeitstudien und empfahlen deswegen eine Replikation mit größerer Stichprobe und einem Langzeit follow-up. In der Studie von Holmberg und Kollegen (2007) wurde nach einem Jahr ein follow-up durchgeführt. Es zeigte sich, dass keiner der Patienten völlig symptomfrei geworden ist und auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Vor- und Nachuntersuchung feststellbar waren. Dies wurde durch die Autoren auf die fehlende Manualisierung der therapeutischen Verfahren, die erst im Laufe der Studie entwickelt wurde, zurückgeführt.

In dem Artikel von Beidel und Horak (2001), wird ein Vergleich zwischen der kognitiv-behavioralen Therapie und der vestibulären Rehabilitation gezogen. Vestibuläre Rehabilitation ist eine übungsorientierte Therapie, deren Ziel die möglichst vollständige Kompensation des vestibulären Ausfalls oder der vestibulären Störung ist. Die Übungen sind darauf fokussiert: die in der Muskulatur aufgrund der Fehlhaltung oder der „starren“ Haltung entstandenen Verspannungen zu reduzieren, den Gang zu verbessern und vor allem den Habituationsprozess oder sogar die Remission in Bezug auf den Schwindel zu fördern (Beidel und Horak 2001). Die Autoren fanden eine ähnliche Wirksamkeit für beide Therapieformen.

1.1.7 BIOLOGISCHE UND NEUROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN - PHOBISCHER SCHWANKSCHWINDEL UND BILDGEBENDE UNTERSUCHUNGEN

Die Posturographie zeigt, dass PPV-Patienten während dieser Untersuchung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ein vermehrtes Schwanken (um 3,5 bis 8 Hz) aufzeigen,

welches jedoch keinen Einfluss auf die posturale Stabilität der Teilnehmer hatte (Krafczyk, Schlamp et al. 1999). Diese Tatsache zeugt eher von einer Strategie, welche die Patienten annehmen als von einer sensorischen Störung. Diese Strategie der bewussten Kontrolle der Haltung tritt häufig bei Menschen auf, wenn sie eine herausfordernde Balanceaufgabe ausführen müssen. Querner und Kollegen (2000) zeigten, dass je komplizierter eine Aufgabe gewesen ist (mit geschlossenen Augen auf einem Bein stehen) desto besser und leichter konnte diese von Patienten mit phobischem Schwankschwindel bewältigt werden. Aus diesen Ergebnissen könnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das Gleichgewicht als Funktion bei den Patienten nicht beeinträchtigt ist, aber ähnlich wie in vorher beschriebenen Studien die Strategie der Gleichgewichtshaltung und Wahrnehmung von Gleichgewichtsschwankungen verändert scheint.

Da es sich bei phobischem Schwankschwindel um eine subjektive Empfindung mit unauffälligem neurologischem Befund handelt, werden bei der primären Form des somatoformen Schwindels keine Abweichungen von der Norm in den bildgebenden Untersuchungen erwartet (Bense, Linn et al. 2010). Dies führt dazu, dass nur in wenigen Ausnahmefällen, das heißt bei Patienten mit vorbekannten vestibulären Erkrankungen oder bei jenen, die weitere neurologische Symptome zeigen, eine kraniale Bildgebung oder MRT durchgeführt wurde. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte jedoch strukturelle Unterschiede zwischen Patienten mit phobischem Schwankschwindel im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, insbesondere im rechten Gyrus temporalis superior, linken Gyrus temporalis medialis, anterioren insulären Kortex, linken posterioren Hippocampus und im Cerebellum: die graue Substanz erwies sich in diesen Bereichen als vermindert (Wurthmann, Nägel et al. 2012). Es handelt sich dabei unter anderem um multisensorische vestibuläre Kortexareale. Weitere Unterschiede konnten jedoch auch in Arealen, wie präfrontaler Kortex und linker ACC, die mit Kognition und Emotionen in Verbindung gebracht werden, nachgewiesen werden.

Insgesamt liegen neuroanatomische Untersuchungen der Patienten mit dieser Form des Schwindels bis heute nicht im Fokus der Aufmerksamkeit. Bis dato gibt es nur wenige Befunde von funktionell-bildgebenden Studien bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel.

1.2 EXPERIMENTELLE INDUKTION VON ANGST

1.2.1 UNTERSUCHUNG VON EMOTIONEN

Untersuchungen von Emotionen liegen im Fokus der modernen Wissenschaft (Habel und Schneider 2007). Die Entwicklung der bildgebenden Verfahren ermöglichte einen besseren Einblick in die emotionsassoziierten Hirnprozesse und führt dazu, dass die an Emotionen beteiligten Hirnprozesse leichter zu lokalisieren sind.

Ein grundsätzliches Problem der Untersuchung von Emotionen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) liegt jedoch darin, dass die Emotionen nur unter experimentellen Bedingungen und nicht unter natürlichen Bedingungen ausgelöst werden können (Habel und Schneider 2007). Dabei ist es wichtig, dass der vom Untersucher erwünschte Zustand erzielt wird und dies zudem bei allen Probanden in möglichst gleicher Form.

Zu den bekanntesten und am häufigsten verwendeten Stimmungsinduktionsmethoden gehören nach Habel und Schneider (2007):

- das Hineinversetzen in einen emotionalen Zustand mit Hilfe von Texten, Musik oder Filmen
- Darbietung von Materialien mit emotionalem Inhalt ohne Instruktion
- Freie Erinnerung an selbsterlebte, emotionsbezogene Ereignisse
- Emotionale Reaktion bei Erfüllung/Abschluss einer Aufgabe zur Induktion von Befriedigung bzw. Frustration
- Induktion physiologischer Veränderungen durch Gabe von Substanzen.

1.2.2 PHYSIOLOGIE UND ANATOMIE DER EMOTIONEN

Die Untersuchung neurowissenschaftlicher Grundlagen der Emotionen begann mit Charles Darwin und seinem Buch „*The Expression of the Emotion in Man and Animals*“ (Darwin,

Ekman et al. 1998). In seiner revolutionären Arbeit postulierte Darwin, dass die Emotionen von Menschen und Tieren ähnlich wären und dass es eine Gruppe von grundlegenden Emotionen gäbe, die bei allen Spezies gleich und kulturunabhängig sind, wie z. B. die Angst (Darwin, Ekman et al. 1998; Dalglish 2004) (siehe Beispiel aus dem Buch von Darwin Abb. 4).



Abbildung 4 Abbildung Nr. 20 aus dem Buch von Charles Darwin's „The Expression of the Emotions in Man and Animals“ (Originalausgabe 1872; Darwin, Ekman et al. 1998). Titel des Bildes: Der Schreck nach Fotografie von Dr. Duchenne. Quelle: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Expression_of_the_Emotions_Figure_20.png#mediaviewer/File:Expression_of_the_Emotions_Figure_20.png (aufgerufen am 14.02.2016).

Nicht lange danach sprach sich William James in seiner Arbeit „What is an Emotion“ für die Theorie aus, dass Emotionen lediglich eine Antwort auf die körperliche Reaktion seien (z. B. man ist traurig, weil man weint) (James 1884). Die Meinung, dass verschiedenen Emotionen verschiedene körperliche Reaktionen vorausgehen, teilte zur gleichen Zeit auch Carl Lange, deshalb ist diese Annahme als James-Lange-Theorie bekannt geworden (Lange und James 1922).

Einen anderen Standpunkt vertrat die Bard-Cannon-Theorie (Cannon 1927; Cannon 1931; Adolphs 2003), laut der ein Reiz zweierlei Reaktionen im Körper hervorruft, die unabhängig voneinander ablaufen: die physiologische Erregung und die Wahrnehmung der Emotionen.

Bard (1934) fand heraus, dass Kortextläsionen bei Katzen zu Ausbrüchen von Wut und ausgeprägtem Ärger führten. Läsionen im lateralen Hypothalamus führten zur Unterbindung der Wut und eher zu einem gelassenen Verhalten, während die Läsionen im medialen Teil des Hypothalamus zur Verstärkung der beobachteten Wut und Reizbarkeit führten. Ein Jahrzehnt später beobachteten Klüver und Bucy (1937) bei Affen mit einer bilateralen Temporallappenläsion, welche die Amygdala einschloss, ein ungewöhnliches Verhalten, das die Affen dazu gebracht hat, sich Schlangen zu nähern und sie zu berühren, obwohl Affen normalerweise eine erhebliche Angst vor Schlangen verspüren (Cullen, Chen-Huang et al. 1992). Unter anderem anhand dieser Erkenntnisse entwickelte Papez (1937) das Konzept des Papezkreises, zu diesem gehörten Hippocampus, Fornix, Mamillarkörper, Thalamus, Gyrus cinguli sowie Gyrus parahippocampalis (siehe Abb. 5). MacLean (1955) entwickelte das Konzept des limbischen Systems zu dem die Amygdala, Gyrus cinguli, der orbitofrontale Kortex und das Septum pellucidum gehören. Das MacLean Modell wird heutzutage noch oft verwendet und ist häufig unter dem Namen des „emotionalen Gehirns“ bekannt. Später stellte man fest, dass auch andere Strukturen des limbischen Systems wie Thalamus und präfrontaler Kortex mit der Entstehung der Emotionen zu tun haben (siehe Abb. 5).

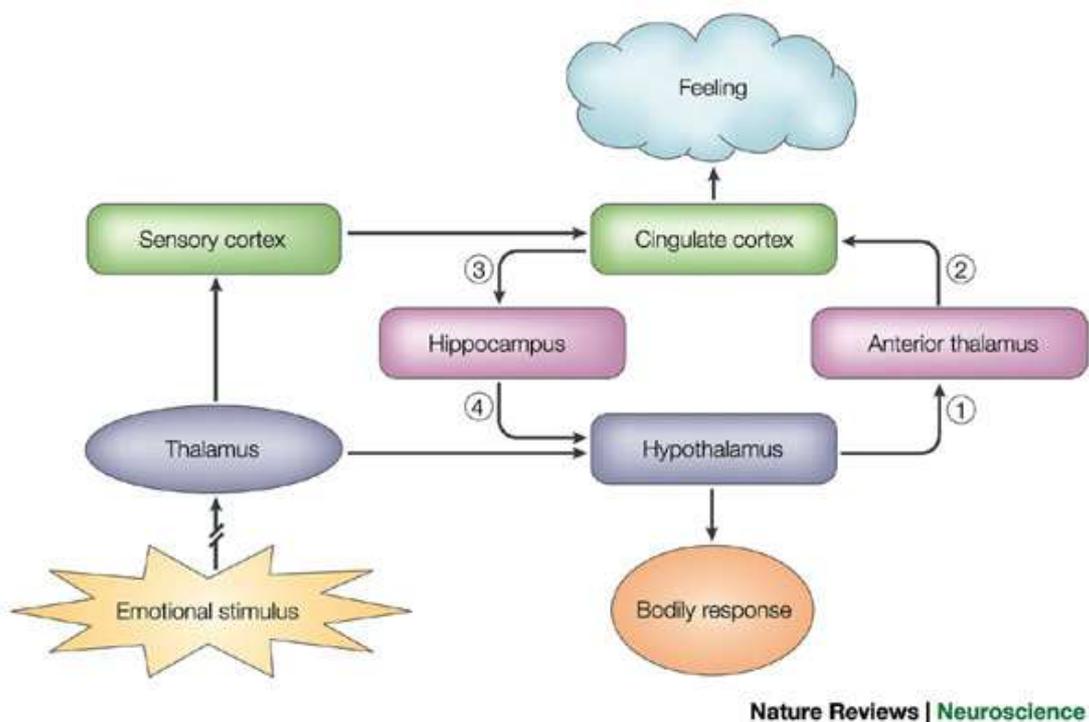


Abbildung 5 Der Papezkreis – funktionelle und neuroanatomische Theorie der Emotionsentstehung (aus Dalgleish 2004). Abdruck mit freundlicher Erlaubnis der Nature Publishing Group©.

1.2.3 AMYGDALA (CORPUS AMYGDOLAIDEUM)

Die Amygdala, genannt Mandelkern, gehört zu den Kerngebieten des Gehirns und liegt im beidseitigen medialen Teil des Temporallappens. Aus dem zentralen Kern der Amygdala gehen viele Efferenzen heraus, die u. a. via Hypothalamus den Sympathikus aktivieren oder die „stress-response“-Reaktion hervorrufen ACTH (Allen und Allen 1974; Gray 1993; Herman und Cullinan 1997), in dem sie den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus zur Stimulierung der ACTH-Ausschüttung in der Hypophyse anregen (Gray, Carney et al. 1989; Pitkänen, Savander et al. 1997).

Die Amygdala spielt zusammen mit der Insula eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von emotionalen Inhalten. Sie gehört zu einer der am häufigsten untersuchten, menschlichen Hirnstrukturen (LeDoux 2007). Es zeigte sich, dass die Amygdala umfassende Verbindungen zu anderen Hirnstrukturen besitzt und bereits bearbeitete Informationen aus allen Sinnesbereichen empfängt. „Die Amygdala ist also so organisiert, dass sie Informationen über externe Reize mit Modulationen von Entscheidungsfindungsprozessen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit sowie somatischen, viszeralen und endokrinen Prozessen verknüpft“ (Adolphs 2003).

Die Amygdala ist durch ihre Verbindung mit den Strukturen, die u. a. für das Gedächtnis zuständig sind und durch ihre Fähigkeit der Modulation der empfangenen Reize mit den emotionalen Inhalten, an der Angstkonditionierung beteiligt. Eine Entfernung der Amygdala (Schreiner und Kling 1953) sowie beidseitige Läsionen in diesem Bereich (Weiskrantz 1956) führten zu dem sog. Klüver-Bucy-Syndrom, das durch einen gesteigerten Sexualtrieb, fehlenden emotionalen Ausdruck und den Verlust von Angstempfinden charakterisiert ist.

Diese Ergebnisse wurden durch spätere Studien mit neueren Untersuchungsmethoden bei Affen bestätigt, jedoch war die Ausprägung des Klüver-Bucy-Syndroms diesmal deutlich kleiner (Meunier, Bachevalier et al. 1999). Insgesamt kann eine Amygdalotomie zu einer Reduktion von Angst (Aggleton 1992; Meunier, Bachevalier et al. 1999) aber auch zu deren Verstärkung führen (Kling und Brothers 1992). Die Ergebnisse einer Studie an Patienten mit Urbach-Wiethe-Syndrom, einer seltenen genetisch bedingten Erkrankung,

die u. a. zur Verkalkung der Amygdala führt, zeigten, dass diese Patienten neuropsychologisch wenige Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufweisen, sich jedoch signifikant in dem emotionalen Bereich, wie z. B. Emotionsbeurteilung der präsentierten prototypischen Gesichtsausdrücke sowie Erinnerung an positive und negative Bilder, unterscheiden haben (Siebert, Markowitsch et al. 2003). Zudem bewerteten Patienten mit Urbach-Wiethe-Syndrom im Vergleich zu Kontrollprobanden die negativen und positiven Bilder angenehmer als die neutralen. Morris und Kollegen (1996) zeigten mit Hilfe von Positron-Emission-Tomographie (PET) eine stärkere neuronale Aktivierung in der linken Amygdala, während die Probanden, die ängstliche Gesichter so angeschaut haben als wenn sie Bilder von glücklichen Gesichter zu sehen bekommen hätten. In einer anderen Studie mit PET konnte ein ähnlicher Zusammenhang zwischen bilateraler Aktivität in der Amygdala und den gezeigten emotionalen Bildern gezeigt werden. Zudem fand man heraus, dass eine beidseitige Aktivierung der Amygdala in Verbindung mit episodischem Gedächtnis eines aversiven, aber auch eines positiven Stimulus gebracht werden konnte (Hamann, Ely et al. 1999). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Amygdala eine wichtige Rolle in sowohl positiven als auch negativen Erinnerungen, abhängig von deren emotionalen Wichtigkeit spielen kann (Hamann, Ely et al. 1999).

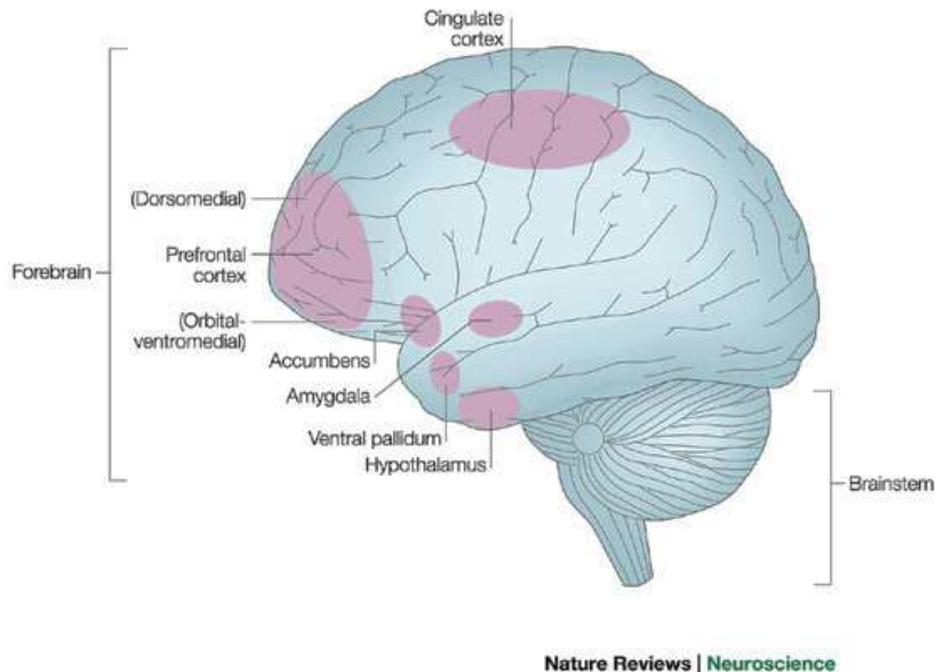


Abbildung 6 Die wichtigsten Strukturen des „emotionalen Gehirns“ (aus Dalgleish 2004). Abdruck mit freundlicher Erlaubnis der Nature Publishing Group©.

Gorman und seine Arbeitsgruppe (Gorman, Liebowitz et al. 1989) publizierten eine neuroanatomische Hypothese der Panikstörung. Diese besagte, dass die Panikstörung mit Regionen assoziiert ist, die mit den noradrenergen und serotonergen Systemen und der respiratorischen Kontrolle (Hirnstamm) verbunden sind. Zudem wurde die Erwartungsangst mit dem limbischen System und das phobische Vermeidungsverhalten mit präkortikalen Regionen in Verbindung gebracht.

Im Jahr 2000 revidierten die Autoren in einer Publikation die eigene Hypothese unter der Berücksichtigung von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit Panikstörung genetisch zu einem spezifischen Angstmechanismus prädisponiert sind. Dieser beinhaltet vor allem folgende Gehirnregionen: Nucleus centralis, Amygdala, Hippocampus, Thalamus und Hypothalamus sowie weitere Hirnregionen (Gorman, Kent et al. 2000).

1.2.4 WEITERE ANGSTASSOZIIERTE HIRNSTRUKTUREN

Zu den am häufigsten untersuchten Regionen, die an der Entstehung von Emotionen beteiligt sind, gehört neben der Amygdala vor allem der präfrontale Kortex (PFC), darunter der orbitofrontale Kortex und der anteriore cinguläre Kortex (Adolphs 2003). Dass der Frontallappen eine Bedeutung für die Emotionen und Persönlichkeit hat, erkannte man schon sehr früh, u. a. dank des Arbeitsunfalls von Phineas Gage, dessen Frontallappen mit einer Eisenstange durchbohrt wurde. Der Patient überlebte, war jedoch wesensverändert und wurde sehr impulsiv und verhielt sich kindisch (Harlow 1868).

Dem orbitofrontalen Teil des präfrontalen Kortex wird die Fähigkeit, einem Stimulus eine emotionale und motivationale Bedeutung zu verleihen, zugeschrieben (Rolls 1996). Diese Region nimmt zusammen mit der Amygdala an Konditionierungsprozessen teil. Der PFC spielt eine wichtige Rolle in der von Damasio (1996) vorgestellten Hypothese des „somatischen Markers“, die an die Anlehnung von der Theorie von James und Lange entstanden ist. Diese Hypothese besagt, dass physiologische Reaktionen, ein bedeutendes (mit vielen Emotionen verbundenes) Ereignis kennzeichnen. Nach Ansicht von Damasio (1996) erleichtern uns die somatischen Marker den Entscheidungsprozess in Situationen, in welchen die normalen Entscheidungsfindungsprozesse (z. B. logisches Ausschlusskriterium) versagen. Seine Hypothese bestätigte Saver mit Damasio (1991) am Beispiel eines Patienten, der nach einem Unfall eine beidseitige Läsion im ventromedialen Teil des Frontallappens aufwies. Dessen kognitive und emotionale Fähigkeiten waren intakt geblieben, er hatte jedoch erhebliche Schwierigkeiten in sozialen Situationen, die von ihm eine Interpretation von subtilen emotionalen Inhalten und eine darauffolgende Entscheidung verlangten.

Paus (2001) betonte die Relevanz des ACC im Frontalhirn, da dieser drei wichtige Funktionen koordiniert: motorische Kontrolle, Kognition und Antrieb. Dies führt nach Paus (2001) Worten dazu, dass der „ACC (...) die Intentionen in Handlungen übersetzt“. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der ventrale ACC, welcher mit affektiven Funktionen assoziiert ist (im Gegensatz zu dem dorsalen, der kognitive Funktionen

erfüllt), bei differenten emotionalen Stimuli aktiviert wird (Bush, Luu et al. 2000; Phan, Wager et al. 2002; Dalglish 2004). In der Metaanalyse von Phan und Kollegen (2002) konnte keine Hirnregion benannt werden, die in mehr als 50 % der untersuchten Studien (55 PET und MRT Studien) während der Präsentation von emotionalen Stimuli aktiviert wurde. Sie fanden jedoch heraus, dass der mediale präfrontale Kortex (MPFC) am häufigsten emotions- und methodenunspezifische Aktivierungen aufwies. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der MPFC eine wichtige Rolle bei den emotionalen Prozessen spielt. Emotionen die durch Imagination oder Erinnerung an sie induziert wurden, aktivierten am häufigsten den anterioren cingulären Kortex sowie die Insula.

1.3 UNTERSUCHUNG VON EMOTIONEN ANHAND ANGSTINDUZIERENDER SUBSTANZEN

Cholezystokinin (CCK) gehört der Gruppe der Hormonpeptide des Magen-Darm-Trakts an, es regt die Verdauung von Fett und Proteinen an. Zu den von CCK angeregten Organen gehören sowohl Gallenblase, Pankreas als auch Dick- und Dünndarm (Crawley und Corwin 1994). Dieses Hormon wurde bereits im Jahr 1928 von Ivy und Oldberg entdeckt (Ivy und Oldberg 1928). Heute ist bekannt, dass es aus mehreren Aminosäuren besteht, somit ist CCK als Obergruppe von Hormonen anzusehen, welches in einzelne Hormone, abhängig von der Größe der Aminosäurenkette (z. B. CCK-58 die volle Länge der Kette, CCK-33, CCK-8), unterteilt werden kann (Crawley und Corwin 1994). CCK besitzt ähnliche Eigenschaften wie Gastrin, einem weiteren gastrointestinalen Hormon (Dockray 1976).

Im Jahr 1975 beschrieb Vanderhaeghen und Kollegen (1975), dass CCK nicht nur in der Verdauung eine wichtige Rolle spielt, sondern es vielmehr auch die Voraussetzungen eines Neurotransmitters erfüllt, welches zu den meist vorhandenen Neuropeptiden in dem zentralen Nervensystem bei Menschen und manchen Säugetieren gehört. Weitere Studien zeigten, dass CCK in viele hirnorganische Prozesse involviert ist, wie bei dem Gefühl der

Sättigung (Gibbs, Falasco et al. 1976; Greenough, Cole et al. 1998), der Kontrolle des Lernens und des Gedächtnisses (Itoh, Takashima et al. 1989; Lemaire, Piot et al. 1992), Angst und Panikattacken (de Montigny 1989; Bradwejn, Koszycki et al. 1990; Bradwejn, Koszycki et al. 1991b; Bourin, Bradwejn et al. 1993; Bradwejn, Koszycki et al. 1995).

Eine der kürzesten Aminosäurenketten, unter den verschiedenen CCK-Fraktionen, die aktiv sind, ist das Cholezystokinintetrapeptid (CCK-4). Dieses unsulfatierte Peptid kommt hauptsächlich im ZNS vor, allerdings nur in geringer Konzentration. Die höchste Konzentration von CCK-4 findet sich im Thalamus, Hypothalamus, Nucleus Caudatus, Putamen, Amygdala und Hippocampus (Fink, Rex et al. 1998). Es besitzt eine hohe angstauslösende Fähigkeit. Aus diesem Grund kann es als Testsubstanz zur Provokation von Angst in experimentellen Verfahren verwendet werden.

Das Präparat wird als Peptid durch Injektion verabreicht und hat eine sehr kurze Wirkungsdauer. CCK-4 eluiert nach 12,5 Minuten im menschlichen Plasma. Studien zeigten, dass die Halbwertszeit ca. eine Minute bei Ratten beträgt (Koulischer, Moroder et al. 1982).

Die Untersuchungen erlaubten zwei Subtypen von CCK-Rezeptoren zu identifizieren:

Typ-A:

Bei Typ-A-Rezeptoren wurde zuerst angenommen, dass sie vornehmlich peripher lokalisiert sind und nur in geringer Menge im Hirn zu finden sind; dies wurde in späteren Studien widerlegt (Mercer und Beart 1997). Dieser Rezeptor ist spezifiziert auf sulfatierte Peptide.

Typ-B:

Typ B tritt vornehmlich im Gehirn auf, kann aber auch peripher auftreten. Dieser Rezeptor kann sowohl sulfatierte als auch unsulfatierte Peptide mit gleicher Affinität binden (Fink, Rex et al. 1998; Noble, Wank et al. 1999). CCK-4 ist ein B-Rezeptor-Agonist (Harhammer, Schafer et al. 1991).

Studien zeigten, dass nur CCK-B Agonisten durch ihre Wirkung im Gehirn in der Lage sind, Angstsymptome hervorzurufen, sie sind deswegen von besonderem Interesse für die behavioristischen Untersuchungen der Angstprozesse (Fink, Rex et al. 1998; Rehfeld 2000).

Die Wirkung wurde unter anderem in Studien mit Ratten bestätigt (Fink, Rex et al. 1998). Eine Studie wurde an fünf Tage alten Ratten durchgeführt. Der Test basierte auf der Tatsache, dass junge Ratten versuchen, durch Ultraschall mit der Mutter zu kommunizieren, wenn sie von dieser getrennt sind. Die Ratten wurden nach der Trennung von der Mutter in einem ruhigen Untersuchungsraum platziert, wo ihnen CCK-4 oder CCK-8 S injiziert wurde. Nach 15 Minuten wurden erneut Aufnahmen der Ultraschallgeräusche gemacht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe und Ratten, denen CCK-8S injiziert wurde, zeigten die jungen Ratten nach CCK-4 Injektion deutlich mehr Vokalisationen (Rex, Barth et al. 1994). Ein weiterer Test an Ratten, die im allgemeinen keine hellen und gut beleuchteten Räume mögen, zeigte, dass Ratten, die in einer zweigeteilten Box zuerst in dem weißen Teil der Box platziert wurden und die CCK-4 verabreicht bekommen haben, schneller als die Kontroll- und CCK-8S-Gruppe das weiße Abteil in Richtung des schwarzen Abteils verlassen haben.

Zur Entdeckung der Wirkung von CCK-4, Angstsymptome hervorzurufen, kam es Ende der siebziger Jahre. Rehfeld und sein Kollege Larsson injizierten sich gegenseitig intravenös CCK-4, um zu sehen, ob dies die Ausschüttung der Wachstumshormone anregt (Rehfeld 2000). Diese Hypothese wurde bestätigt. Ferner erlebten sie für 20 - 25 Minuten zusätzliche Symptome, die einer Panikattacke sehr ähnlich waren.

In einer doppelblinden Pilotstudie von Bradwejn und Kollegen (1990) wurden elf Patienten mit einer Panikstörung eingeschlossen und erhielten an zwei verschiedenen Tagen entweder 50 µg CCK-4 oder Placebo. Nach der Injektion von CCK-4 erlebten alle Probanden Symptome, welche den ihnen alltäglich bekannten Symptomen der Panikattacken sehr ähnlich waren. Allerdings nahmen die Symptome einen deutlich plötzlicheren Anfang. Während der Placebo-Injektion wurden von keinem der Teilnehmer entsprechende Symptome berichtet. In dieser und weiteren Studien der Arbeitsgruppe um Bradwejn (1991b) konnte belegt werden, dass Patienten mit Panikstörung sensibler als gesunde Kontrollprobanden auf die gleiche Dosis CCK-4 reagierten. Bei Injektion von 50 µg CCK-4 erlebten 100 % der Patienten und 47 % der Kontrollprobanden eine Panikattacke, während 25 µg CCK-4 dazu führten, dass weniger der Probanden Paniksymptome erlebt haben (91 % vs. 17 %). Unter Placebogabe erlebten zudem 9 % der Patienten, im Vergleich zu keinem der gesunden Probanden, eine Attacke.

1.3.1 CCK-4 ALS PROVOKATIONSSUBSTANZ FÜR EXPERIMENTELL INDUZIERTE PANIKATTACKEN

Die in Experimenten eingesetzten Provokationssubstanzen kann man in zwei Gruppen unterscheiden (Guttmacher, Murphy et al. 1983; Eser 2003):

1. Metabolische Panikogene; Substanzen die durch metabolische Prozesse die Panikattacke hervorrufen, wie z. B. Hyperventilation, CO₂-Inhalation (Schruers, van de Mortel et al. 2004; Esquivel, Schruers et al. 2008).
2. Substanzen die auf verschiedene Neurotransmittersysteme (z. B. Serotonerges-, (Nor-)Adrenergisches-, GABA-System) einen Einfluss haben und dadurch wiederum ebenfalls eine Panikattacke auslösen können (Guttmacher, Murphy et al. 1983; Esquivel, Schruers et al. 2008).

Die Einsetzung dieser Substanzen hilft bei der Erforschung der Grundlagen für Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlauf bzw. Behandlung der Angststörungen, darunter v. a. Panikstörung.

Eine Substanz wird dann als etabliertes Panikogen erachtet, wenn sie die von Guttmacher et al. (1983) vorgeschlagenen erforderlichen sieben Kriterien erfüllt:

1. Die durch die Substanz ausgelöste Angstattacke sollte sowohl in der somatischen als auch in der subjektiven Qualität der spontan erlebten Attacke ähnlich sein. Das bedeutet, dass die Symptome sowohl zentral als auch peripher manifestiert werden und sie mit den in der Klassifikation der psychischen Krankheiten (damals DSM-III) aufgelisteten Kriterien einer Angststörung vereinbar sind.
2. Die erlebte Panikattacke sollte der natürlichen sehr ähnlich sein. Vor allem die Gruppe der Patienten mit Panikstörung sollte die Attacke mit den spontan erlebten Attacken als gleichgestellt ansehen.
3. Die Ergebnisse sollten replizierbar, konsistent und dosisabhängig sein.
4. Personen mit Panikstörung sollten auf die Substanz empfindlicher reagieren als Kontrollprobanden, bei denen in der Eigen- und Familienanamnese keine Angststörungen bekannt sind.

5. Die durch die Substanz hervorgerufenen Effekte sollten leicht durch die in der klinischen Behandlung eingesetzten Medikamente gegen Panikstörung antagonisiert werden können.
6. Die Effekte dürfen hingegen nicht durch andere Substanzen aufgehoben werden (nicht angstauflösende Medikamente).
7. Die Substanz ist ungefährlich und kann an Menschen verwendet werden, ohne dass unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Dass diese Kriterien auf CCK-4 zutreffen, konnte die Gruppe um Bradwejn (1995) bestätigen. Daneben konnten Bradwejn und Kollegen zeigen, dass die panikogene Wirkung von CCK-4 von der Dosis der verabreichten Substanz abhängig ist (Bradwejn, Koszycki et al. 1991a; Bradwejn, Koszycki et al. 1992). Bis dato wurden in keiner der Studien mit CCK-4 Komplikationen, die durch die Gabe von CCK-4 verursacht werden könnten, beschrieben.

Eine „proof of concept“ Studie von Eser und Kollegen (2007) an 85 gesunden Männern hatte eine Einordnung und Einschätzung der durch Gabe von CCK-4 hervorgerufenen Paniksymptome zum Ziel. Dazu wurden alle Probanden 5 Minuten vor und 5 Minuten nach der Injektion, zur Angstsymptomatik mit Hilfe der Acute Panic Inventory (API) und der Panic Symptom Scale (Bradwejn, Koszycki et al. 1991b) befragt. Zudem wurden Herzrate, Blutdruck und ACTH/Kortisol Plasma erfasst. Die Ergebnisse zeigten, dass die mit dem API gemessene Paniksymptomatik um 10,6 % höher gewesen ist als die, die mit PSS erfasste. Außerdem zeigte sich, dass die hormonellen Werte und die kardiovaskulären Symptome nicht hilfreich waren, um zwischen stark reagierenden (angstempfindenden) und weniger reagierenden (nicht stark angstempfindenden) Probanden unterscheiden zu können. Die Schlussfolgerung postulierte eine Nutzung von CCK-4 unter einem geregelten Prozedere (u. a. Anwendung der PSS-Skala) und unter vergleichbaren experimentellen Konditionen.

1.3.2 HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDEN (HPA)–SYSTEM UND CHOLEZYSTOKININ

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System ist ein Teil des neuroendokrinen Systems, das z. B. für Immunsystem, Verdauung und Reaktion auf Stress zuständig ist. HPA setzt sich aus folgenden Elementen zusammen (siehe Abb. 7):

1. Hypothalamus: in dem Vasopressin und Corticotropin-releasing Hormone (CRH) sezerniert werden.
2. Hypophyse: in der, durch die Stimulation durch CRH, die Produktion von Adrenocorticotropin (ACTH) Hormon angeregt wird.
3. Nebennierenrinden, in welchen durch ACTH die Produktion von Glucocortikoiden v. a. Cortisol angeregt wird.

Die panikogene Wirkung von CCK-4 wurde bei Menschen zum ersten Mal durch de Montigny nachgewiesen (de Montigny 1989; Koszycki, Zacharko et al. 1996). In der gleichen Studie konnte auch eine signifikante Erhöhung von ACTH und Cortisol-Werten gemessen werden. In einer Studie an vierundzwanzig Patienten mit Panikstörung zeigte sich nach der Injektion von 25 µg CCK-4 ein signifikanter Anstieg von ACTH (Strohle, Holsboer et al. 2000). Die Cortisolkonzentration war leicht erhöht; der Unterschied erreichte Trendniveau. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse der Studie für einen nichtpharmakologischen Effekt auf HPA-Achse (u. a. erhöhtes ACTH), durch die Verabreichung von CCK-4 bei Patienten mit Panikstörung, sprechen. Weiterhin schlussfolgerten die Autoren, dass CRH als Anreger der Sekretion von ACTH bei der experimentellen Induktion der Panik eine wichtige Rolle spielt.

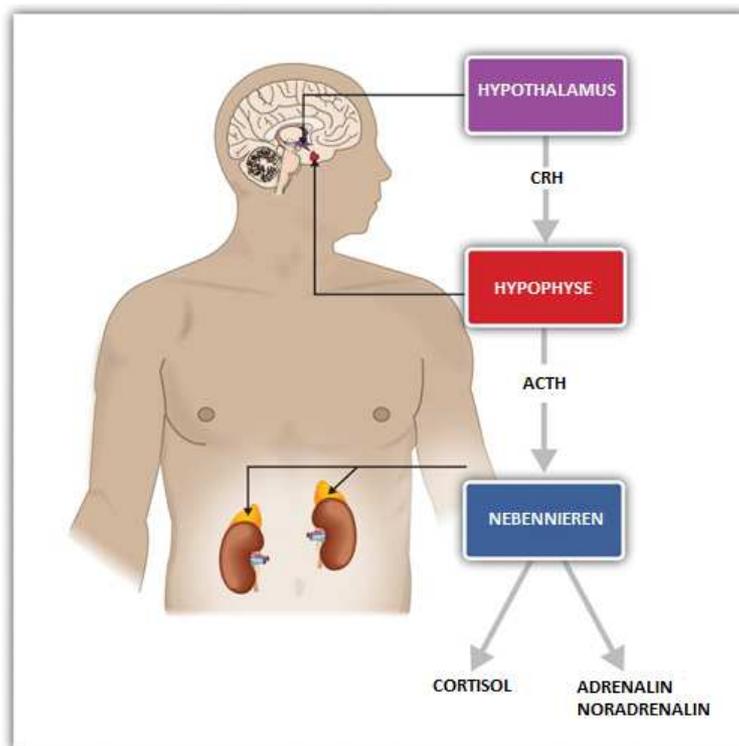


Abbildung 7 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)–System (bearbeitet nach Stangor und Walinga, aufgerufen am 14.02.2016).

Bei Probanden, die eine deutliche Reaktion auf Gabe von CCK-4 aufwiesen (sogenannte Paniker), wurde eine signifikant erhöhte Cortisolausschüttung, im Vergleich zu Personen mit geringer Reaktion auf CCK-4 (Nicht-Paniker) nachgewiesen (Koszycki, Zacharko et al. 1998). In einer Studie von Zwanzger et. al. (2003) konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Alprazolam zur Reduktion der Paniksymptomatik nach Injektion von CCK-4 führte, zudem verringerte sich die induzierte Ausschüttung von Cortisol und ACTH.

Die Frage bezüglich der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen, die zur Aktivierung der HPA-Achse nach CCK-4 Provokation führen, bleibt umstritten (Eser 2003). Bekannt ist, dass CRH als starker Stimulus der ACTH-Ausschüttung fungiert und zudem selber anxiogene Fähigkeiten besitzt. Diese Feststellung führte zu der Annahme, dass CCK-4 die CRH-Freisetzung anregt und somit direkt die HPA-Achse pharmakologisch beeinflusst.

Andere Autoren hingegen postulieren, dass es sich hierbei nicht nur um einen ausschließlich pharmakologischen Effekt handeln kann, da sie in der Lage waren, bei Probanden mit einer stärkeren Panikreaktion eine erhöhte CCK-induzierte Cortisolsekretion festzustellen (Koszycki, Zacharko et al. 1998). Vielmehr soll die Stresshormonproduktion eher als Korrelat der experimentell induzierten Symptomatik gesehen werden. Zusammengefasst kann man in diesem Fall von einem Zusammenhang, der durch die Provokation ausgelösten Paniksymptomatik mit der HPA-Achsen-Stimulation sprechen.

Das dagegensprechende Argument, dass bei Patienten mit Panikstörung keine erhöhte Cortisolausschüttung festgestellt werden konnte, erklären Strohle und Kollegen (2000) mit einer chronischen Hypersekretion von CRH bei diesen Patienten, die zu einer verminderten Sensitivität der Nebennierenrinde führen kann.

1.3.3 CCK-4 UND BILDGEBUNG

Eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde PET-Studie von Benkelfat und seiner Arbeitsgruppe mit Anwendung der 0-15 H₂O Bolus-Methode zur Bestimmung des regionalen Blutflusses zeigte eine ausgeprägte neuronale und anxiogene Reaktion (Benkelfat, Bradwejn et al. 1995). Der regionale Blutfluss wurde viermal à 60 Sekunden in einem Intervall von 15 Minuten gemessen. In jedem Durchgang erhielten die Teilnehmer eine Injektion: entweder mit CCK-4 (einmalig) oder mit Placebo (NaCl, dreimal). Die Ergebnisse zeigten, dass CCK-4 im Vergleich zum Placebo zur Erhöhung der Angst und damit verbundener Herzreaktion führte. Der Blutfluss (CBF) stieg vor allem im anterioren cingulären Gyrus, in der Vermis cerebralis und in den Bereichen der Amygdala und der Insula an (Benkelfat, Bradwejn et al. 1995).

In einer Publikation von Javanmard und Kollegen (1999) wurde jedoch kritisiert, dass keine der bisherigen Studien eine Messung an zwei Zeitpunkten durchführte, folglich wurde die Hypothese aufgestellt, dass der zerebrale Blutfluss während der Messung nicht gleich bleibt. In einer eigenen Studie führten sie zwei Messungen im PET durch, in der ersten und in der

zweiten Minute nach CCK-4 Injektion. Die Analyse ergab Unterschiede zwischen den zwei Messzeitpunkten: in der ersten Minute traten Aktivierungen in der Hypothalamus-Region auf, während in der zweiten Minute der Messung Reaktionen im Claustrum und in insulären Regionen sowie ein Abfall des Blutflusses in fronto-medialen Regionen beobachtet wurde. Eine weitere Messung, in der die Erwartungsangst gemessen wurde, zeigte einen erhöhten Blutfluss in der ACC-Region und einen Abfall im okzipitalen Bereich.

Im Jahr 2006 untersuchte man zum ersten Mal die CCK-4 Provokation im fMRT (Schunck, Erb et al. 2006). Ziel der Studie war die Untersuchung der neuronalen Aktivitäten bei CCK-4 induzierter Panikattacke und bei der durch die bevorstehende Untersuchung ausgelösten Erwartungsangst bei gesunden, männlichen Kontrollprobanden (N = 12). Das Studiendesign bestand aus zwei fMRT Sitzungen. Bei der ersten Untersuchung wurden die Probanden zweimal untersucht: bei der einen Messung wurde Placebo gespritzt, um potentielle Effekte der Injektion auf die Hirnaktivität zu erfassen, bei der zweiten Messung CCK-4. Eine Stunde nach der ersten Sitzung wurde den Patienten mitgeteilt, dass sie während der nachfolgenden Sitzung (dritte Messung) noch eine Injektion mit CCK-4 bekommen könnten. Während die Patienten im MRT lagen, wurden Ihnen zweifarbige Vierecke präsentiert. Blaue Vierecke bedeuteten, dass keine Injektion vorgenommen wird, rote bedeuteten, dass die Injektion in den letzten 10 Sekunden der Präsentation stattfinden könnte. Die Zeitangaben waren für die Teilnehmer sichtbar. Vor und nach der jeweiligen Untersuchung beurteilten die Probanden ihre Angst mit Hilfe der State-Trait Anxiety Inventory Skala (STAI) und der Panic Symptom Scale (PSS). Auch die Herzraten wurden während der Untersuchung erfasst. Die Analyse zeigte, dass alle erfassten Merkmale der Angst durch die Gabe von CCK-4 erhöht worden sind. Acht von zwölf Probanden (67 %) hatten bei der PSS Skala erhöhte Werte angegeben (sogenannte Paniker). Die CCK-4 Gabe führte daneben zu Aktivierungen in der Insula, dem Temporallappen, dem Gyrus cinguli, dem Thalamus, dem Precuneus und der Vermis cerebelli. Bei der Erwartungsangst wurden Gyrus temporalis medialis und superior, Gyrus präzentralis, Gyrus frontalis inferior und superior, Gyrus temporalis medialis, Insula, Hippocampus, Thalamus, Nucleus lentiformis, ACC (BA 6, 8, 9, 32) und Gyrus cinguli (BA 23) aktiviert (siehe auch Benkelfat, Bradwejn et al. 1995; Javanmard, Shlik et al. 1999). Der Vergleich zwischen Aktivierungsmuster der durch CCK-4 ausgelösten Angst und der Erwartungsangst zeigte, dass die Erwartungsangst nicht zur

Erhöhung der BOLD-Signale in der Vermis cerebelli führt, dafür aber im Gyrus frontalis medialis und inferior und im Brodmann Areal 40 (Assoziationskortex). Zudem führte die Erwartungsangst im Gegensatz zur durch CCK-4 ausgelösten Angst zu erhöhten Aktivierungen im anterioren Teil der Insula (Schunck, Erb et al. 2006).

In einer weiteren Studie untersuchten Schunck und ihre Kollegen (2011) die Wirkung von 1 mg Lorazepam auf das Verhalten, die physiologischen Symptome und die Hirnaktivität der gesunden, männlichen Probanden, nachdem bei diesen mit Hilfe von CCK-4 eine Panikattacke ausgelöst worden war. Die Probanden erhielten zwei Stunden vor CCK-4 Gabe entweder Placebo oder Lorazepam. Im Magnetresonanztomographen wurde intravenös CCK-4 oder Placebo injiziert. Der genaue Zeitpunkt der Injektion war den Patienten wegen der konstanten intravenösen Gabe der Kochsalzlösung nicht bekannt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Verabreichung von Lorazepam bei gesunden Probanden keinen signifikanten Einfluss auf die Paniksymptome oder die kardiovaskuläre Reaktion während der CCK-4 Wirkung hatte. Lorazepam konnte die BOLD-Aktivierungen in Insula und Gyrus cinguli bei den Panikern nicht reduzieren. Ein signifikanter Unterschied ließ sich insbesondere in der Insula und im Gyrus cinguli zwischen den Probanden beobachten, die anhand der PSS-Skala als Paniker (N = 11) und Nicht-Paniker eingestuft worden sind. Die Resultate könnten bedeuten, dass eine niedrige Dosis der Benzodiazepine einen Einfluss auf die Aktivität in den Regionen, die mit Angst in Verbindungen stehen könnten, hat. CCK-4 führte zu Aktivierungen in Insula, beiden Temporallappen, Gyrus frontalis inferior, Vermis cerebelli, ACC (BA 24) bis zum Gyrus frontalis medialis (BA6) sowie in Thalamus und PCC. Eine signifikante Korrelation zwischen CCK-4 und den Angstskalen war nur bei einer der Unterskalen (Calmness) der VAS festzustellen (Schunck, Mathis et al. 2011).

Die Studien haben gezeigt, dass die CCK-4 Gabe zu einem der zuverlässigsten Modelle der experimentellen Angstprovokation gehört und dass diese zu Aktivierungen in den Hirnarealen, die mit der Angstentstehung und -verarbeitung verbunden sind, führen. Die Emotionsentstehungstheorien und Bildgebungsstudien schreiben der Amygdala eine zentrale Rolle im Angstnetzwerk (Gorman, Kent et al. 2000) zu, jedoch wurden in den meisten mit CCK-4 verbundenen Studien keine entsprechenden Aktivierungen beschrieben. Eser und Kollegen (Eser, Leicht et al. 2009) untersuchten den Einfluss von CCK-4 auf die Amygdala bei Gesunden: Das Studiendesign beinhaltete eine 40-minütige Sitzung im fMRT

mit zwei Injektionen von Placebo oder CCK-4. Den Probanden wurde gesagt, dass die Reihenfolge zufällig sei. In Wirklichkeit wurde der erste Teil der Untersuchung für den Placeboeffekt und der zweite für den CCK-4-Effekt vorgesehen. Wie in den vorherigen Studien mit CCK-4, war der genaue Zeitpunkt der Injektion dem Probanden nicht bekannt; sie wurden lediglich informiert, dass die Injektion nicht in den ersten drei Minuten der Untersuchung verabreicht wird. Nach dieser Zeit bekamen die Teilnehmer eine Ansage zu hören, die sie darüber informierte, dass in den nächsten zwölf Minuten die Gabe einer Injektion erfolgen wird. Der tatsächliche Zeitpunkt der Injektion wurde auf fünf Minuten nach Anfang jeden Durchlaufs vorbestimmt. Um, wie in der Studie von Schunck und Kollegen (Schunck, Erb et al. 2006) auch die Erwartungsangst untersuchen zu können, wurden die zwei Minuten direkt vor der Injektion in der Analyse der erhobenen Daten als der Zeitraum zur Erfassung der Erwartungsangst festgelegt. Die Analyse ergab eine signifikant höhere Anzahl aktivierter Voxel in der Amygdala unter CCK-4 im Vergleich zur Placebo-Gabe. Fünf Probanden, die eine höhere Aktivierung in der Amygdala zeigten, haben von höheren Angstsymptomen berichtet.

In einem ähnlichen Untersuchungsparadigma wurde die Wirkung von Benzodiazepinen auf die Paniksymptome bei sechzehn gesunden männlichen Probanden untersucht (Leicht, Mulert et al. 2013). Ziel dieser Studie war die Erforschung der anxiolytischen Wirkung von Benzodiazepinen auf die mit Angst verbundenen Hirnregionen. In der ersten Messung (Baseline) bekamen die Patienten weder CCK-4, Placebo noch Alprazolam verabreicht, was den Zweck hatte, die Paniker unter den Teilnehmern zu bestimmen. Die Probanden wurden dann in zwei Gruppen eingeteilt: In der zweiten und dritten Untersuchung im fMRT bekamen die Teilnehmer entweder Placebo oder Alprazolam 60 Minuten vor der Messung und eine Injektion von CCK-4. Die fMRT Aufnahmen zeigten Aktivierungen u. a. im Gyrus cinguli, medialen präfrontalen Kortex, dorsolateralen präfrontalen Kortex, orbitofrontalen Kortex sowie in der Insula und der Amygdala unter CCK-4. Diese waren jedoch weniger ausgeprägt unter Placebo und Alprazolam. BOLD-Reaktionen in dem rostralen anterioren cingulären Kortex, die unter Baseline und Placebo zu sehen gewesen sind, traten unter Alprazolam nicht auf. Im Vergleich zur Baseline waren die Aktivierungen bei Alprazolam auch im Temporal- und Okzipitallappen signifikant reduziert (Leicht, Mulert et al. 2013).

2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

Ziel der Arbeit ist die fMRT-Untersuchung der angstassoziierten Netzwerke nach Induktion einer Panikattacke mittels CCK-4 bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel im Vergleich zu gesunden Probanden. Dabei wird sowohl die CCK-4 induzierte Angst als auch die psychologisch ausgelöste Erwartungsangst anhand psychometrischer und physiologischer Parameter erfasst.

2.1 FRAGESTELLUNGEN

1. Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die Aktivierung von Hirnregionen zwischen Patienten mit phobischem Schwankschwindel und Kontrollprobanden bei der Erwartungsangst? Wenn ja, welche Hirnregionen werden bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel und welche bei den gesunden Kontrollprobanden aktiviert?
2. Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die Aktivierung von Hirnregionen zwischen Patienten mit phobischem Schwankschwindel und Kontrollprobanden nach der Injektion von CCK-4? Wenn ja, welche Hirnregionen werden bei den Patienten mit phobischem Schwankschwindel und welche bei den gesunden Kontrollprobanden aktiviert?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den angstassoziierten Aktivierungsmustern und der affektiven Symptomatik?
4. Unterscheiden sich die subjektiv wahrgenommene Angst sowie die vegetativen Symptome zwischen Patienten mit phobischem Schwankschwindel und gesunden Kontrollprobanden?

2.2

HYPOTHESEN

1. Es gibt Unterschiede der neuronalen Aktivität zwischen Patienten und Kontrollprobanden bei Erwartungsangst: Patienten zeigen ausgeprägtere Reaktionen unter anderem im dorsalen anterioren cingulären Kortex (ACC), Thalamus (Straube, Mentzel et al. 2007), Insula (Chua, Krams et al. 1999; Straube, Mentzel et al. 2007) sowie der Amygdala (Nitschke, Sarinopoulos et al. 2009).
2. Patienten mit phobischem Schwankschwindel zeigen im Vergleich zu Kontrollprobanden nach Gabe von CCK-4 höhere Aktivierungen unter anderem im Angstnetzwerk Amygdala, Hippocampus, Thalamus und Insula (Gorman, Kent et al. 2000).
3. Patienten mit PPV erzielen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden höhere Werte auf den Angst- und Depressionsskalen. Die Ausprägung der affektiven Symptome korreliert positiv mit den neuronalen Reaktionen.
4. Die subjektiv berichtete Angst sowie die vegetative Symptomatik, die durch die CCK-4 Gabe ausgelöst wird, sind bei den Patienten mit phobischem Schwankschwindel höher als die bei den gesunden Kontrollprobanden.

3. METHODE

Die Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden sowohl mündlich als auch schriftlich (siehe Anhang) im Vorfeld und mit Einhaltung der im GCP (Good Clinical Practice) vorgegebenen Regeln aufgeklärt. Jeder Teilnehmer wurde über die Freiwilligkeit und die Möglichkeit, die Studienteilnahme jederzeit ohne Konsequenzen und Angabe von Gründen zu beenden, informiert.

3.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE

An der Studie nahmen neun Männer (60 %) und sechs Frauen (40 %) im Alter von 21 bis 58 Jahren (Durchschnittsalter $42,9 \pm 9,98$ Jahre) mit phobischem Schwankschwindel teil. Zudem wurden fünfzehn nach Geschlecht und Alter gematchte gesunde Kontrollprobanden untersucht (Alter 24 – 57 Jahre, Durchschnittsalter $42,7 \pm 9,59$ Jahre). Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung betrug nach Angaben der Patienten bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses achtzehn Monate ($\pm 16,4$ – max. 60 Monate).

Die **Patienten** wurden in der Spezialambulanz des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums für Schwindel, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen (IFB) im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München rekrutiert. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Patienten eine einmalige Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 € zzgl. eventuell anfallender Reisekosten bei Patienten mit einem Wohnsitz außerhalb von München. Drei der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine antidepressive Medikation (Cipralex oder Mirtazapin), alle anderen wurden nicht medikamentös behandelt. Als Einschlusskriterium galt die primäre Diagnose des behandelnden Arztes in der Schwindelambulanz. Patienten mit einer Verdachtsdiagnose oder weiteren Schwindeldiagnosen wurden nicht als Teilnehmer der Studie in Betracht

gezogen. Die Patienten wurden in dem Sinne prospektiv eingeschlossen. Insgesamt wurden fast 200 potentielle Teilnehmer gescreent. Viele Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ab, v. a. aufgrund der großen Entfernung des Wohnortes zum Untersuchungsort, MRT-Kontraindikationen oder Angst vor der Untersuchung.

Die **gesunden Kontrollpersonen** wurden anhand einer Anzeige im Intranet des LMU Klinikums und im Bekanntenkreis der Untersucher rekrutiert und wurden passend zum Alter und Geschlecht der Patienten ausgewählt. Die gesunden Probanden bekamen eine einmalige Aufwandsentschädigung in Höhe von 150 €.

Die Studienteilnehmer erhielten bei Interesse die CD mit den fMRT-Aufnahmen bzw. die Information, dass bei klinisch auffälligen MRT-Befunden eine Rückmeldung erfolgen würde. Alle Teilnehmer wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über das Ziel, den Ablauf, Versicherungs- und Datenschutz sowie über mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Studie informiert. Die Studienteilnahme wurde mit Unterschreiben der Einverständniserklärung bestätigt (siehe Anhang, Patienten- und Probandenaufklärung bzw. Einverständniserklärung).

3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Um potentielle Komplikationen auszuschließen bzw. die Möglichkeit solcher zu minimieren, durchliefen alle in die Studie eingeschlossenen Personen eine standardisierte körperliche und Laboruntersuchung (Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, gamma-GT, ALT, AST, TSH) sowie eine Untersuchung mittels Elektrokardiogramm. Bei Frauen wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

In der Studie galten zusammengefasst folgende Ausschlusskriterien:

- Alter am Tag der Messung <18 und >65
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems (außer primärem organischem Schwindel, sofern dieser nicht vaskulärer, entzündlicher oder tumoröser Genese ist/war)

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die zum Zeitpunkt des Screenings nicht medikamentös eingestellt waren
- Lungenerkrankungen (z. B. Asthma bronchiale)
- Psychiatrische (Vor-) Erkrankungen
- Positive psychiatrische Familienanamnese
- Vorliegen einer weiteren internistischen Erkrankung, z. B. Stoffwechselstörung Leber- oder Nierenfunktionsstörung
- Bei Frauen bestehende Schwangerschaft, Stillzeit oder Empfängnisverhütung durch Spirale
- MRT-Kontraindikationen, wie Herzschrittmacher, Metall im Körper, Tattoo, permanentes Make-up
- Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie
- Erhöhte Werte in den psychiatrisch-psychologischen Fragebögen
- Platzangst

3.3 MATERIALIEN

3.3.1 CCK-4

Cholezystokinin-Tetrapeptid (Ampulle á 50 µg) wurde über die Firma Clinalfa AG aus der Schweiz erworben. Das CCK-4-Pulver wurde vor der Untersuchung mit zwei Milliliter 0,9 %-NaCl-Lösung versetzt und als Bolus injiziert.

3.3.2 FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (FMRT)

Der Vorteil einer MRT-Untersuchung liegt darin, dass keine Strahlung und keine radioaktiven Substanzen als Kontrastmittel während der Messung verwendet werden. Schon 1990 entdeckten Ogawa und Kollegen (1990; 1990a; 1990b) die besonderen magnetischen

Eigenschaften von Blut und nutzen den Blutfluss im Hirn als körpereigenes Kontrastmittel, um funktionelle Veränderungen zu messen. Dieser Effekt wurde als BOLD-Effekt (blood oxygen level dependency) bezeichnet.

Das Grundprinzip der fMRT-Technik beruht auf der Veränderung des Stoffwechsels in aktiven Hirnzellen. Bei der Aktivierung der Nervenzellen kommt es zum erhöhten Verbrauch von Sauerstoff und Glukose. In der Folge kommt es durch die neurovaskuläre Kopplung zu einer vermehrten lokalen Perfusion von Nervenzellaktivität und der Regulation des Gefäßtonus. Dadurch erhöht sich in den Kapillaren die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin und die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins sinkt ab. Somit ist die Aktivität in den Nervenzellen an den in den Zellen stattfindenden Metabolismus angebunden (Stöcker und Shah 2007).

Eine Zunahme der neuronalen Aktivität führt zur Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs. Zunächst erhöht sich dadurch der Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin. Infolgedessen kommt es zum Anstieg des Blutflusses in der aktivierten Region, was wiederum durch die kompensatorische Perfusion der Gefäße zur deutlichen Erhöhung von oxygeniertem Hämoglobin im Vergleich zum sauerstoffärmeren Deoxyhämoglobin führt (Abb. 8). Die Hämoglobinmoleküle beinhalten ein Eisenatom, das in Verbindung mit dem Sauerstoff über die magnetischen Eigenschaften der Moleküle bestimmt. Dabei hat das Oxyhämoglobin einen magnetischen Charakter, ebenso wie das umliegende Hirngewebe. Das Desoxyhämoglobin ist hingegen eher paramagnetisch. Im Endeffekt führt die Erhöhung des Oxyhämoglobinslevels zur lokalen Erhöhung des MR-Signals in T₂-gewichteten Aufnahmen, wie die EPI-Sequenz (Stöcker und Shah 2007). Da mit dem BOLD-Effekt Durchblutungsveränderungen dargestellt werden, handelt es sich um die individuelle Messung der Nervenzellenaktivität. Die Auflösung des fMRTs bringt jedoch einen zeitlichen Nachteil mit sich.

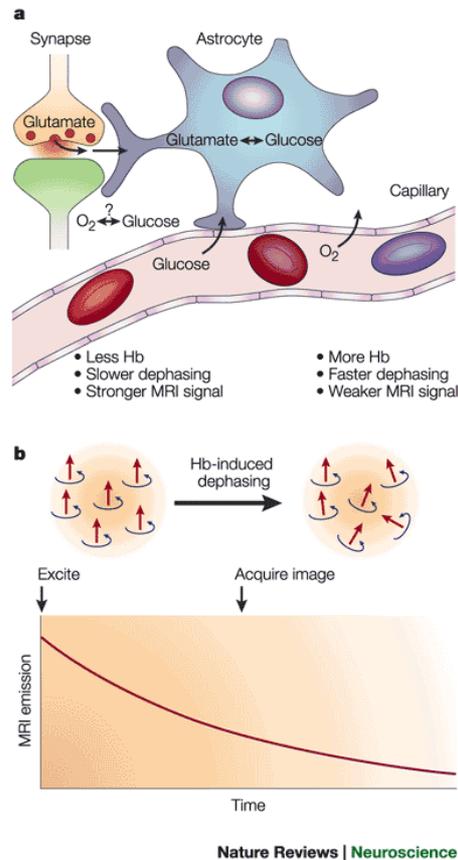


Abbildung 8 Der BOLD-Effekt - schematisch dargestellt.
a. Synaptische Aktivität, Neurotransmitterverbrauch und Metabolismus in der Nervenzelle.
b. Der Effekt des Deoxyhämoglobins auf das MRT-Signal.
(Abdruck mit freundlicher Erlaubnis der Nature Publishing Group©.)

3.3.2.1 FMRT-AUFKLÄRUNG

Vor der Kernspintomographie erfolgte eine standardisierte Patientenaufklärung in mündlicher und schriftlicher Form. Alle Teilnehmer wurden zu Risiken und Verlauf der Magnetresonanztomographie ausführlich aufgeklärt und auf die MRT-Kontraindikationen (Metall im Körper, große Tattoos, permanentes Make-up usw.) überprüft (dokumentierte Patientenaufklärung für Kernspintomographie, proCompliance von Thieme Compliance GmbH).

3.3.2.2 BESCHREIBUNG DES GERÄTS

In der Studie wurde ein halboffenes, 3-Tesla Siemens MAGNETOM® Verio Gerät benutzt.



Abbildung 9 Siemens MAGNETOM® Verio 3T (Quelle: <http://www.healthcare.siemens.de/magnetic-resonance-imaging/3t-mri-scanner/magnetom-verio>) (aufgerufen am 14.02.2016).

3.3.2.3 ERHEBUNG DER DATENSÄTZE

FUNKTIONELLE MESSUNG

Die Erfassung der funktionellen Daten erfolgte mit folgenden Einstellungen:

- BOLD, T_2^* -gewichtete echoplanare Sequenzen (EPI- echo-planar-imaging)
- TR (time of repetition): 3000 ms
- 36 transversale Schichten
- Schichtdicke: 3 mm
- Interslice-gap: 0.75 mm
- Interslice-time: 83 s
- Aufnahme parallel zur anterioren (AC) und posterioren Kommissur (PC)

STRUKTURELLE MESSUNG

Die Erfassung der anatomischen Daten erfolgte in einer 3D MPRAGE Gradientsequenz, T₁-gewichtet mit sagittaler Schnittführung (160 Schichten). Die BOLD-Aktivitäten, die während der funktionellen Messung erfasst worden sind, wurden bei der Auswertung der Daten mit diesen hochauflösenden anatomischen Referenzbildern überlagert.

3.3.3 FRAGEBÖGEN

In der Studie wurden mehrere psychologische und psychiatrische Fragebögen und Tests eingesetzt (siehe Tab. 4).

| PARAMETER | VERFAHREN |
|--|---|
| Allgemeiner körperlicher Status | Befunderhebung zur allgemeinen körperlichen Verfassung |
| Allgemeine Anamnese | Screeningfragebogen (siehe Anhang) |
| Screening psychiatrische (Vor-) Erkrankungen | Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. (Sheehan, Lecrubier et al. 1998; Ackenheil, Stotz et al. 1999) |
| Depressionsskala – Fremdbeurteilung | Hamilton Depression Skala – HAMD (Hamilton 1960) |
| Angstskala – Fremdbeurteilung | Hamilton Angstskala – HAMA (Hamilton, Schutte et al. 1959) |
| Persönlichkeitsinventar | NEO Fünf Faktoren Inventar – NEO-FFI (Costa und McCrae 1992) |
| Depressionsskala – Selbstbeurteilung | Beck Depressions Inventar – BDI (Beck, Ward et al. 1961) |

| | |
|---|---|
| Angstskala – Selbstbeurteilung | Beck Angst Inventar – BAI (Beck, Epstein et al. 1988; Beck und Steer 1990) |
| Angstskala - Fremdbeurteilung | Angst Status Inventar – ASI (Zung 1971) |
| Ausprägungsgrad der Ängstlichkeit | State and Trait Angst Inventar – STAI (Laux und Spielberger 1981) |
| Ausprägung der Paniksymptomatik | Panic Symptoms Scale – PSS (Bradwejn, Koszycki et al. 1991b) |
| Grad der Behinderung im Alltag durch den Schwindel | Vertigo Handicap Questionnaire – VHQ-D (Tschan, Wiltink et al. 2010) |
| Ausprägung der Schwindelsymptomatik | Vertigo Symptoms Scale – VSS-D (Yardley, Masson et al. 1992; Tschan, Wiltink et al. 2008) |
| Beurteilung der Ähnlichkeit der CCK4 Symptomatik zur Schwindelsymptomatik | Visuelle Analogskala – VAS |

Tabelle 4 Auflistung der in der Studie verwendeten Erhebungsinstrumente.

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (M.I.N.I.)

Dies ist ein strukturiertes, diagnostisches Interview in Anlehnung an DSM-IV und ICD-10 zum Screening im Rahmen experimenteller, psychopharmakologischer und epidemiologischer Studien. Es wurde von David V. Sheehan aus den USA und Yves Lecrubier (Sheehan, Lecrubier et al. 1998) aus Frankreich entwickelt. Die Dauer der Durchführung beträgt ca. 15 Minuten. In der Studie wurde die deutsche Version 5.0.0 verwendet (Ackenheil, Stotz et al. 1999). Der Patient wird zu verschiedenen Symptomen/Situationen entsprechend der Störungsbilder befragt und gebeten die Fragen mit JA oder NEIN zu beantworten. Bei Bedarf kann der Untersucher zusätzlich Beispiele der jeweiligen Situationen erfragen oder um eine genaue Beschreibung der Symptome bitten. Das Ergebnis zeigt auf, ob möglicherweise psychiatrische Störungen vorliegen könnten.

HAMILTON DEPRESSION SKALA (HAMD)

Die Hamilton Depression Skala (Hamilton 1960) gehört zu den am weitesten verbreiteten Fremdbeurteilungsskalen zur Einschätzung, ob eine Depression vorliegt und/oder zur Einschätzung des Schweregrades einer bereits diagnostizierten Depression. Die Befragung dauert ca. 15 Minuten. Die in der Studie verwendete Version besteht aus 17 Items, die folgende depressionsrelevante Bereiche erfassen:

- depressive Stimmung
- Schuldgefühle
- Suizidalität
- Einschlafstörungen
- Durchschlafstörungen
- Schlafstörungen am Morgen
- Arbeit und sonstige Tätigkeiten
- depressive Hemmung
- Erregung
- psychische Angst
- somatische Angst
- gastrointestinale Symptome
- allgemeine körperliche Symptome
- Genitalsymptome
- Hypochondrie
- Gewichtsverlust
- Krankheitseinsicht

HAMILTON ANXIETY SCALA (HAMA)

Die 14-Item Fremdbeurteilungsskala, entwickelt von Hamilton und seiner Gruppe (Hamilton, Schutte et al. 1959), dient der Einschätzung der Angstsymptomatik. Neben dem Gesamtwert werden die somatische und die psychische Angstsymptomatik als separate Faktoren erfasst.

Folgende angstrelevante Bereiche werden erfragt:

- Ängstliche Stimmung
- Spannung
- Furcht
- Schlaflosigkeit
- Intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung
- Depressive Stimmung
- Allgemeine somatische Symptome (muskulär)
- Allgemeine somatische Symptome (sensorisch)
- Kardiovaskuläre Symptome
- Respiratorische Symptome
- Gastrointestinale Symptome
- Urogenitale Symptome
- Neurovegetative Symptome
- Verhalten beim Interview

Die Fragen werden anhand einer fünfstufigen Skala mit Antworten von "nicht vorhanden" bis "sehr stark vorhanden" bewertet.

VERTIGO HANDICAP QUESTIONNAIRE (VHQ-D)

Der Fragebogen besteht aus 25 Fragen, in denen mögliche Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die durch Schwindel verursacht werden können, beschrieben werden. Das Antwortspektrum erstreckt sich von 0 (nie) bis 4 (immer). Je höher der Wert, desto höher die Beeinträchtigung des Patienten im sozialen Bereich, der Freizeit und bei Alltagsaktivitäten. In der Studie wurde die deutsche Version des Fragebogens verwendet (Tschan, Wiltink et al. 2010).

NEO FÜNF FAKTOREN INVENTAR (NEO-FFI)

Das von Costa und McCrae (1992) entwickelte multidimensionale Persönlichkeitsinventar, basiert auf der Grundlage des Big-Five-Modells der Persönlichkeit. Das NEO-FFI erfasst mittels fünf Skalen und insgesamt 60 Items die fünf Faktoren dieses Modells: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Die Items werden nach dem Grad der Zustimmung von „starker Ablehnung“ bis „starke Zustimmung“ beurteilt.

Die fünf Dimensionen könnten wie folgt kurz beschrieben werden:

- **Neurotizismus:** emotionale Stabilität vs. Labilität der Person
- **Extraversion:** Personen die selbstsicher, gesellig, aufgeschlossen sind
- **Offenheit für Erfahrung:** Personen mit Interesse an Neuem, wie Erfahrung, Eindrücke usw.
- **Verträglichkeit:** trifft eine Aussage über Bedürfnis nach Harmonie und Neigung zum Altruismus der Untersuchten
- **Gewissenhaftigkeit:** bezeichnet Personen mit hoher Selbst- und Impulskontrolle

VERTIGO SYMPTOMS SCALE (VSS-D)

Die Vertigo Symptom Scale wurde von Yardley und Kollegen (1992) zur besseren Beschreibung der Symptome bei Patienten mit Schwindel entwickelt. Fragen zu den 22 Symptomen können auf einer Skala von 0 (nie) bis 4 (sehr oft) beantwortet werden. Der Zeitraum der erfragten Symptome bezieht sich auf vergangene 12 Monate. Die Gesamtpunktzahl kann in zwei Subskalen unterteilt werden: Schwindelsymptomatik und Angstsymptomatik. In der Studie wurde die deutsche Version des Fragebogens verwendet (Tschan, Wiltink et al. 2008).

BECK DEPRESSIONS INVENTAR (BDI)

Der Selbstbeurteilungsfragebogen enthält 21 Items zur depressiven Symptomatik und kann in ca. 5 - 15 Minuten von den Probanden ausgefüllt werden (Beck, Ward et al. 1961). Die Fragen werden anhand einer 4-stufigen Skala (von 0 - 3) beantwortet und ein Summenwert erstellt. Klinisch relevant sind Werte von ≥ 18 .

Im Einzelnen werden folgende Symptome erfragt:

Traurigkeit, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Schlafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust.

BECK ANGST-INVENTAR (BAI)

Das Beck Angst-Inventar (Beck, Epstein et al. 1988) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Schwere von Angst. Das BAI besteht aus 21 Fragen zu Angstsymptomen, die auf einer vierstufigen Skala hinsichtlich der Schwere der Belastung (von „überhaupt nicht“ zu „stark – ich konnte es kaum aushalten“) in den letzten 7 Tagen zu bewerten sind.

ANXIETY STATUS INVENTAR (ASI)

Dieser Fremdbeurteilungsbogen ist für Patienten mit psychosomatischen und neurotischen Störungen indiziert. Der Fragebogen besteht aus Fragen zu 20 somatischen und affektiven

Symptomen der Angst. Die Antworten werden auf einer Skala von 1 - 4 (1 – „nicht vorhanden“ bis 4 – „stark“) gegeben. Die Summe der Items ergibt einen Gesamtwert, der wiederum in den ASI-Index umgerechnet werden kann. Die Umrechnung erfolgt nach der Formel: $(\text{Gesamtwert} \times 100) / 80$. Niedrige Werte beschreiben ein niedriges Angstniveau, während die hohen das Gegenteil beschreiben (Zung 1971).

STATE AND TRAIT ANGST INVENTAR (STAI)

Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen basiert auf der Unterscheidung zwischen Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft (Laux und Spielberger 1981). Im ersten Teil wird Angst als vorübergehender, emotionaler Zustand, der in seiner Intensität über Zeit und Situation variiert, gesehen. Im zweiten Teil wird Angst als relativ überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal angesehen. Somit kann man die Neigung zu Angstreaktionen der untersuchten Person einschätzen. In der **STATE**-Angstskala, sollen die Probanden beschreiben, wie sie sich **in diesem Moment** fühlen. Die **TRAIT**-Angstskala fragt die Probanden nach der Beschreibung, wie sie sich **im Allgemeinen** fühlen. Die Beantwortung der Fragen erfolgt auf einer vierstufigen Skala mit Intensitätsangaben: (1) überhaupt nicht, (2) ein wenig, (3) ziemlich, (4) sehr. Jede Skala beinhaltet 20 Fragen.

PANIC SYMPTOM SCALE (PSS)

Mit Hilfe der PSS werden 18 typische Symptome einer natürlich auftretenden Panikattacke erfasst, die durch die Probanden mit einer Skalierung von 0 bis 4 bewertet werden:

0 = gar nicht vorhanden; 1 = wenig ausgeprägt; 2 = mittel ausgeprägt; 3 = stark ausgeprägt; 4 = extrem stark ausgeprägt

Als Panikkriterium wurde die Definition einer Panikattacke nach Bradwejn und Kollegen (1991b) angewendet (siehe Tab. 4 gelbmarkierte Fragen):

1. Plötzlicher und unerwarteter Beginn
2. Auftreten von mindestens 4 PSS-Symptomen
3. Angabe eines Angstgefühls, mind. mittel ausgeprägt (Grad 2)

PSS-Score

| | |
|---|--|
| 1. Dyspnoe | 10. Angst verrückt zu werden |
| 2. Palpitationen | 11. Angst die Kontrolle zu verlieren |
| 3. Schwitzen | 12. Angst zu sterben |
| 4. Ohnmachtsgefühl | 13. Zittern oder Unruhe |
| 5. Übelkeit oder Schwindel | 14. Erstickungsgefühl |
| 6. Ängstlichkeit | 15. Gastrointestinale Beschwerden |
| 7. Brustschmerz | 16. Gefühl von Losgelöstsein oder Unwirklichkeit |
| 8. Parästhesien | 17. Starre oder Krämpfe |
| 9. Hitze- oder Kälteschauer | 18. Kopfschmerzen |
| Zusatzfragen: | |
| 19. Ein Gefühl, dass die Dinge sich drehen oder bewegen? | |
| 20. Unsicherheit oder das Gefühl von Gleichgewichtsverlust? | |
| 21. Schweregefühl in Armen und Beinen? | |

Tabelle 5 PSS Einzelsymptome (gelbmarkierte Items zählen zu der PSS Unterskala, um Paniker von Nicht-Panikern unterscheiden zu können).

VISUELLE ANALOGSKALA (VAS) ZUR BESCHREIBUNG DER PANIKSYMPTOMATIK

Visuelle Skala zur Einschätzung der Ähnlichkeit, der durch CCK-4 Gabe empfundenen Symptomatik zur Schwindelsymptomatik.

3.4 ABLAUF DER UNTERSUCHUNG

Alle Patienten und Probanden nahmen zunächst an einer der Voruntersuchungen teil, die in der Regel mindestens einen Tag vor der MRT-Untersuchung stattgefunden hat. In seltenen Ausnahmen erfolgte bei auswärtigen Patienten die Voruntersuchung am Morgen des

Untersuchungstages. Bei dieser Gelegenheit erhielten alle Teilnehmer die Fragebogenbatterie zur Selbstbeurteilung (NEO-FFI, VSS-D, VHQ-D, BDI, BAI, ASI und STAI) zum Ausfüllen. Die Fremdbeurteilungsbögen (MINI, HAMD, HAMA) wurden durch die Studienärztin oder Psychologin ausgefüllt.

Am Tag der MRT-Untersuchung wurde bei den Teilnehmern eine periphere Venenverweilkanüle am Unterarm gelegt, an der eine 500 ml Kochsalzlösung (Natriumchlorid) angehängt wurde. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde die 0,9 %-NaCl-Lösung mit einer Tropfgeschwindigkeit von 50 ml/h perfundiert. Nach abgeschlossener Vorbereitung wurden die Teilnehmer in Rückenlage auf einer Liege in das MRT-Gerät gefahren. Sie wurden gebeten, ihren Kopf während der gesamten Untersuchung möglichst ruhig zu halten. Zudem wurde dieser mit Hilfe von Kopfstützen und Polstern stabilisiert, um die Bewegungsmöglichkeit weitgehend gering zu halten. Alle Teilnehmer erhielten Ohrenstöpsel, wegen der hohen Lautstärke des MRT. Zusätzlich wurden den Patienten Kopfhörer aufgesetzt, sodass sie die Ansagen der medizinisch-technischen Assistentin (MTA) besser verstehen konnten. Für eine rasche Kommunikation der Teilnehmer mit dem Untersucher (z. B. bei plötzlich auftretender Klaustrophobie oder bei anderen Problemen) erhielten alle für die Gesamtdauer der Untersuchung im MRT einen Alarball in die Hand. Wenn der Alarm bedient worden wäre, so wäre eine Kommunikation mit der MTA möglich gewesen. Eine Blutdruckmanschette, ein Atemfrequenzmessgerät und zwei Herzfrequenz-Elektroden (Datex-Ohmeda, Finnland) wurden angelegt. Es erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter.

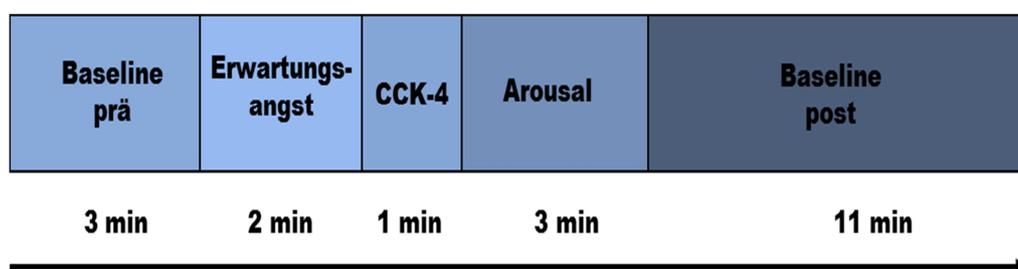


Abbildung 10 Das Untersuchungsparadigma.

Die gesamte Dauer der Untersuchung im MRT betrug pro Teilnehmer ca. 30 Minuten. Die Untersuchung beinhaltete sowohl eine funktionelle, als auch eine anatomische Messung und setzte sich aus folgenden einzelnen Teilen zusammen:

- | | |
|----------------------------------|------------|
| 1. Anatomische Messung mit Flair | 7 Minuten |
| 2. Funktionelle Messung | 20 Minuten |

Zu Beginn der funktionellen Messungen wurden Wohlbefinden und Angstsymptomatik erfasst (PSS-prä). Danach begann die funktionelle Messung. Die Ärztin blieb während der Messung die ganze Zeit mit dem Teilnehmer im Raum. Drei Minuten nach Beginn der funktionellen Messung erfolgte eine Ansage der MTA: „Ab jetzt kann die Substanz kommen“ (Induktion der Erwartungsangst). Nach einer weiteren Minute und fünfzig Sekunden, wurde die Injektion gegeben. Somit erfolgte die Gabe von CCK-4 fünf Minuten nach dem Beginn der funktionellen Messung. Jede der untersuchten Personen erhielt eine Injektion mit 50 µg CCK-4 durch den vor der Untersuchung gelegten Zugang. Das CCK-Pulver war fünf Minuten zuvor mit zwei Milliliter 0,9 %-NaCl-Lösung versetzt worden und wurde (in weniger als fünf Sekunden) als Bolus injiziert. Nach Ablauf der funktionellen Messung wurde erneut die Angstsymptomatik erfasst (PSS-post; VAS-Skala). Nachdem die MRT-Aufnahmen beendet waren, wurde die Kanüle entfernt, die Studienteilnehmer bekamen etwas zum Essen und zum Trinken und wurden zum allgemeinen Wohlbefinden befragt.

3.5 ANALYSE DER FUNKTIONELLEN MRT-DATEN

Die erhobenen MRT-Daten wurden mit Hilfe der Software BrainVoyager™ QX Version 2.4 für Windows (Brain Innovation; Maastricht, Niederlande) als auch mit Hilfe des Freewareprogramms FSL für Linux ausgewertet. Der funktionelle Datensatz bestand aus 400 Aufnahmen. Die ersten zwei Bilder wurden wegen des Sättigungs-Effekts von der Analyse ausgeschlossen.

Da die Datensätze deutliche Bewegungsartefakte beinhalteten, wurde eine Independent Component Analysis (ICA) mit Hilfe des FSL Programms durchgeführt. Die ICA ist eine Methode zur Abtrennung von linearisch vermischten Quellen. Ziel war es Bewegungsartefakte von funktionellen Veränderungen zu trennen. In dieser Studie wurde die ICA auf einzelne Datensätze der Studienteilnehmer angewendet. Das Programm analysierte den Datensatz und trennte ihn in mehrere (bis > 100) Komponenten voneinander. Diese wurden wiederum von drei unabhängigen Beurteilern bewertet. Die (Bewegungs-) Artefakte (die Komponente) wurden aus dem Datensatz entfernt und in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

Die Aufnahmezeiten der verschiedenen Schichten wurden durch die sinc-Interpolation korrigiert. Zudem wurden die Datensätze mit Hilfe eines Gaussfilters (FWHM - field width at half maximum) mit einer Breite von 8 mm, räumlich korrigiert. Danach wurden die funktionellen Bilder manuell mit den anatomischen Bildern überlagert und in ein standardisiertes, stereotaktisches Talairach-Koordinatensystem (Talairach 1988) übertragen. Die durch das Paradigma erwarteten Signalveränderungen wurden, unter Berücksichtigung der hämodynamischen Reaktion, bestimmt und mit den funktionellen MRT-Aktivierungen (MR-Bildpixelintensität) kreuzkorreliert.

Anschließend erfolgte die statistische Analyse (Gruppenanalyse) mit Hilfe des General Linear Models (GLM). Zur Gruppenanalyse im Vergleich CCK-4 Gabe versus Arousal danach wurde eine Fixed-Effects Analyse (Signifikanz Niveau $p < 0,001$, $q(\text{FDR}) < 0,05$ T: 2,05 – 8) berechnet. Im Vergleich Erwartungsangst versus Arousal danach wurde eine Random-Effects Analyse (Signifikanz Niveau $p < 0,05$, T: 2,05 – 8) durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse beinhaltet die Zunahme der BOLD-Reaktionen bei den jeweilig präsentierten Vergleichen.

3.5.1 REGION OF INTEREST (ROI) - ANALYSE

Um die Hirnaktivität in verschiedenen Hirnarealen genauer bestimmen zu können, wurde die ROI-Analyse (Region of Interest) durchgeführt. Wir verwendeten hierfür die vordefinierten

anatomischen ROI-Templates (Abb. 11) der Software Brain Voyager 2.4 für Caudatus, Putamen, Globus pallidus, Hippocampus, Thalamus und Amygdala. Daneben wurden selbstdefinierte ROIs für den ventralen anterioren cingulären Kortex (ACC), Parietallappen links und rechts, orbitofrontalen Kortex links und rechts, Temporallappen rechts, subkortikale Regionen rechts, Okzipitallappen links und rechts, Cerebellum, Cuneus und den dorsolateralen präfrontalen Kortex erstellt.

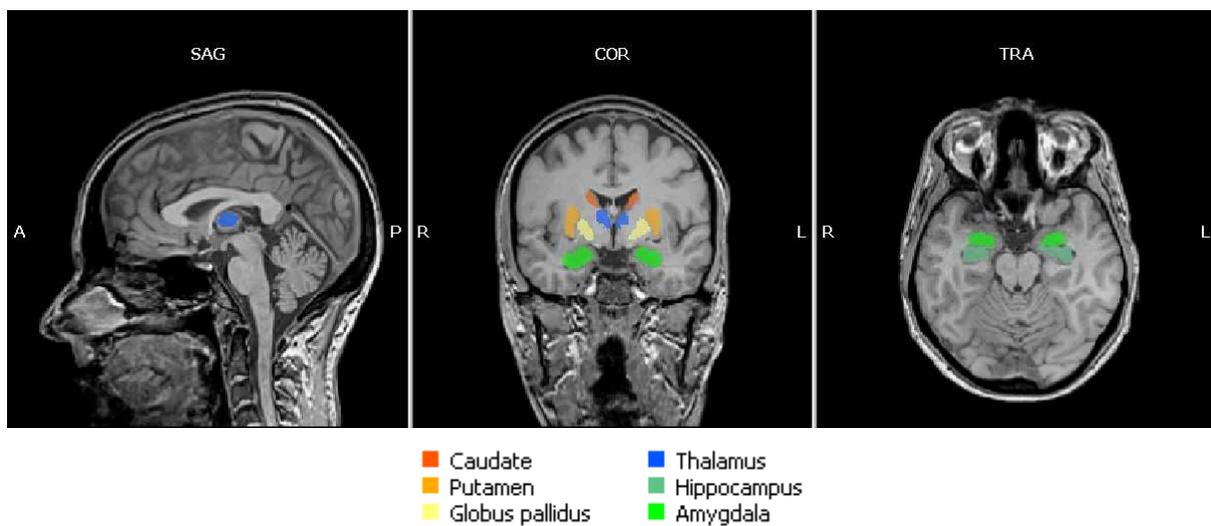


Abbildung 11 Vordefinierte ROI-Templates von Brain Voyager™.

Die Größe der selbstdefinierten ROIs wurde anhand funktioneller Kriterien bestimmt. Als Grundlage für die Bestimmung der ROIs dienten signifikant höhere Aktivierungen ($p < 0,001$) im Vergleich Erwartungsangst vs. Arousal danach (siehe Abb. 12) sowie CCK-4 vs. Arousal danach (siehe Abb. 13) für Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden. Anschließend wurden diese für jeden einzelnen Probanden und Patienten für beide Bedingungen (Erwartungsangst, CCK-4 induzierte Angst) errechnet und die Anzahl der signifikanten Voxel, der maximale p-Wert, der durchschnittliche p-Wert und der T-Wert ermittelt. Es wurden in der Auswertung nur ROIs berücksichtigt, bei denen mindestens 30 Voxel aktiv waren. Des Weiteren wurde die Lokalisation mit Hilfe des Talairach Daemon© Programms

(Jack Lancaster und Peter Fox, Research Imaging Institute, University of Texas, Health Science Center San Antonio) bestimmt (Lancaster, Rainey et al. 1997; Lancaster, Woldorff et al. 2000). Eine ROI-Analyse bietet die Möglichkeit die fMRT-Daten mit anderen erhobenen Daten in Verbindung zu bringen. Die aus der ROI-Analyse ermittelten Werte werden nicht als Bestätigung der Ergebnisse gesehen, sondern vielmehr genutzt, um potentielle Zusammenhänge zwischen Daten aus verschiedenen Modalitäten (u. a. EKG, Fragebögen) zu erkennen.

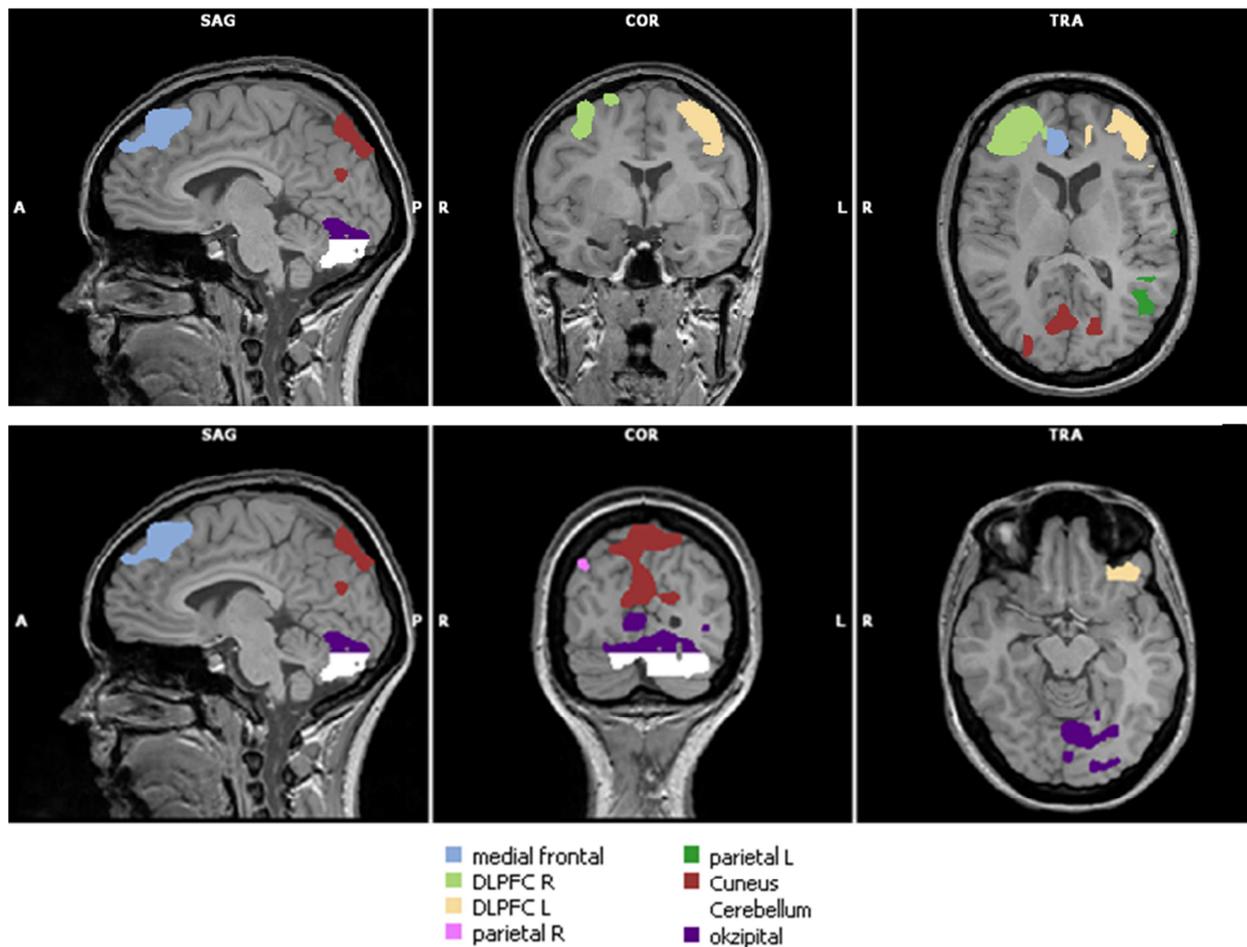


Abbildung 12 Selbstdefinierte Regions of Interest (ROI) bei Erwartungsangst vs. Arousal danach.

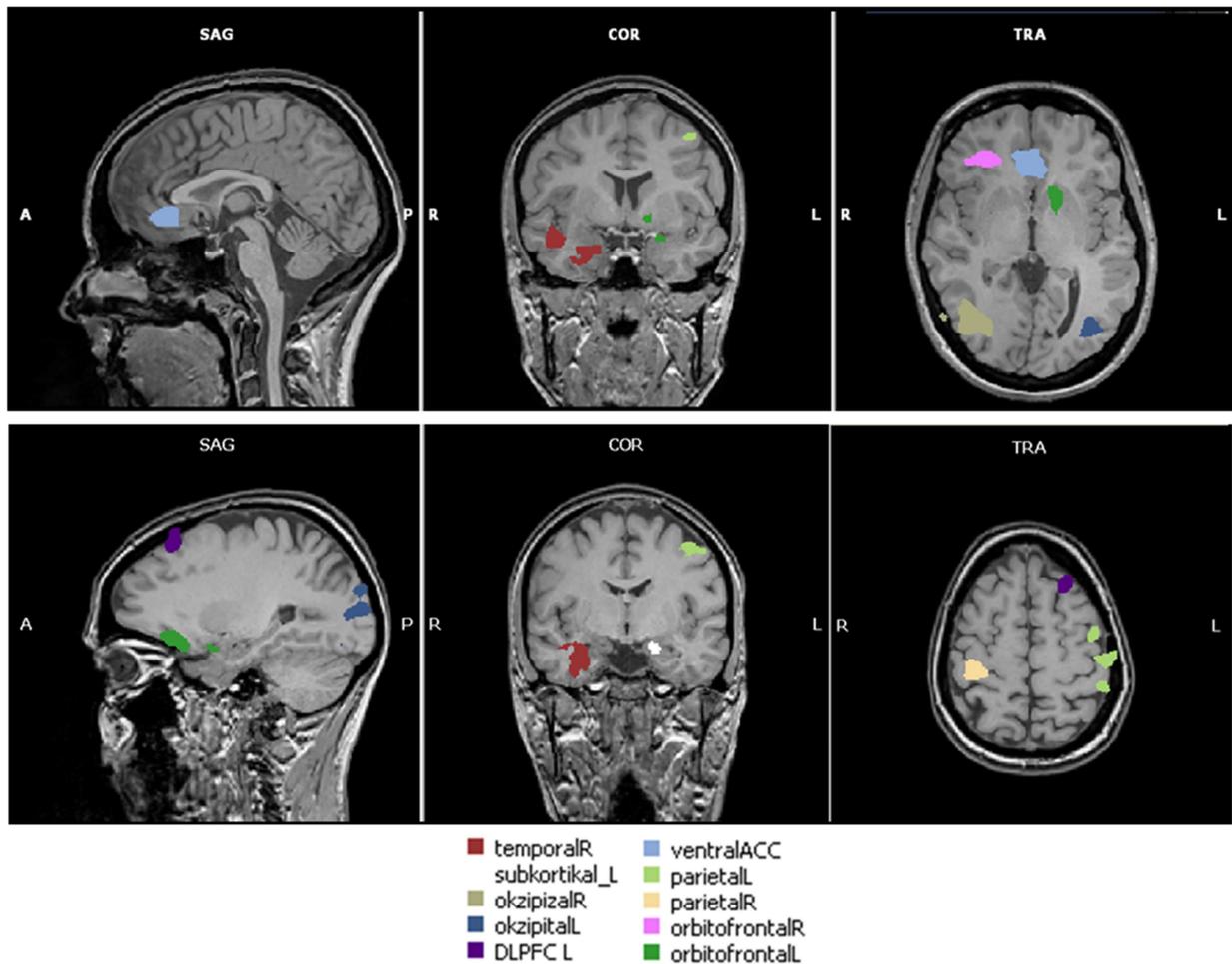


Abbildung 13 Selbstdefinierte Regions of Interest (ROI) bei CCK-4 vs. Arousal danach.

3.5.2 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse der funktionellen Daten und der Ergebnisse der Fragebögen wurde mit Hilfe von IBM SPSS Version 23 für Microsoft-Windows durchgeführt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Patienten und Probanden wurde mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben überprüft. Bei einer Varianzdifferenz wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Varianzgleichheit wurde mittels Levene-Test überprüft. Der zweiseitige Pearson-Korrelationskoeffizient wurde eingesetzt, um Zusammenhänge zwischen den Fragebögen und den neuronalen Aktivitäten zu berechnen.

4. ERGEBNISSE

4.1 PANIC SYMPTOM SCALE (PSS)

Entsprechend der PSS wurden alle Teilnehmer in zwei Gruppen unterteilt: Paniker und Nicht-Paniker. Bei den Patienten erwiesen sich 9 der 15 Personen (60 %) als Paniker. Bei den gesunden Probanden wurden 7 aus 15 (47 %) als solche eingeordnet. Die Anzahl der Paniker und Nicht-Paniker bei den untersuchten Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,472$).

| | HC | | PPV | | Mann-Whitney-U-Test | p-Wert |
|----------------------------------|-------|------|------|------|---------------------|--------|
| | M | SD | M | SD | | |
| PSS Gesamtwert vor CCK-4 (PRÄ) | 0,6 | 1,35 | 2,6 | 3,56 | 62 | 0,023 |
| PSS Gesamtwert nach CCK-4 (POST) | 15,27 | 8,05 | 19,8 | 9,91 | 79 | 0,164 |
| PSS-Differenzwert | 14,67 | 8,04 | 17,2 | 8,6 | 88 | 0,309 |
| PSS Angstitems | 2,13 | 2,26 | 2,87 | 2,56 | 96 | 0,487 |

Tabelle 6 Vergleich der Ergebnisse der PSS-Skala zwischen Patienten und Kontrollprobanden. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Die subjektiv erlebte Angst vor der Gabe von CCK-4 war bei den Patienten signifikant höher als bei den Probanden ($p = 0,023$; siehe die Tab. 6 und Abb. 14). Der Gesamtwert der PSS Skala nach der Gabe von CCK-4 sowie der Unterschied zwischen PSS-prä und PSS-post unterschieden sich nicht signifikant. Auch die Werte in den Angstsubskalen war zwischen Patienten und Probanden nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tab. 6).

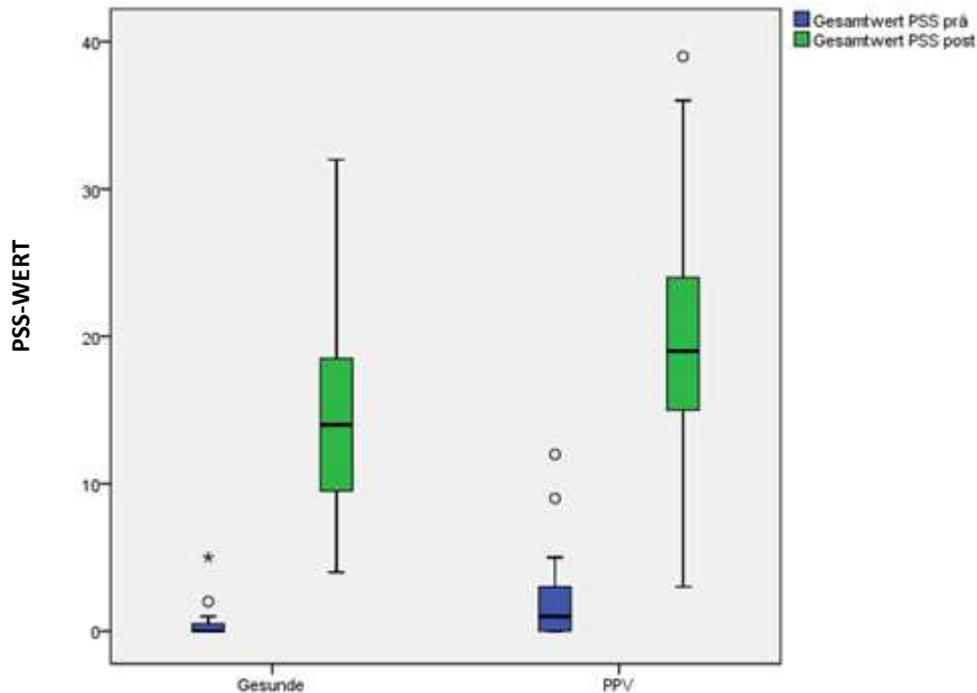


Abbildung 14 Verteilung der Gesamtsumme der Panic Symptome Scale, prä- und post-Messung bei gesunden Kontrollprobanden und bei Patienten mit PPV.

Der Vergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden bei den einzelnen Items der PSS-Skala vor der CCK-4 Gabe erbrachte einen signifikanten Unterschied bei *Schwindel* ($p = 0,035$), *Unruhe/Unstetigkeit* ($p = 0,046$), *Gefühl, dass die Dinge sich drehen oder bewegen* ($p = 0,035$) und *Unsicherheit oder das Gefühl von Gleichgewichtsverlust* ($p = 0,016$). Die Items *Schwitzen* ($p = 0,073$) und *Missempfindung* ($p = 0,073$) erreichten Trendniveau (siehe Tab. 7 und Abb. 15). Weitere Items unterschieden sich nicht signifikant. Der PSS-Wert nach der CCK-4 Gabe (PSS-post) unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten und Probanden. Die Fragen zur *Missempfindung* ($p = 0,073$) und zum *Gefühl von Gleichgewichtsverlust* ($p = 0,054$) erreichten Trendniveau (siehe Tab. 8 und Abb. 16).

| PSS-Item-PRÄ | HC | | PPV | | Mann-Whitney-U-Test | p-Wert |
|--|------|------|------|------|---------------------|--------------|
| | M | SD | M | SD | | |
| Dyspnoe | 0,07 | 0,26 | 0 | 0 | 105 | 0,317 |
| Palpitationen/Herzrasen | 0,13 | 0,35 | 0,13 | 0,35 | 112,5 | 1 |
| Schwitzen | 0 | 0 | 0,20 | 0,41 | 82,5 | 0,073 |
| Ohnmachtsgefühl | 0 | 0 | 0 | 0 | 112,5 | 1 |
| Übelkeit | 0 | 0 | 0,13 | 0,35 | 97,5 | 0,150 |
| Schwindel | 0 | 0 | 0,33 | 0,62 | 82,5 | 0,035 |
| Ängstlichkeit | 0,07 | 0,26 | 0,33 | 0,62 | 89,5 | 0,141 |
| Brustschmerz | 0 | 0 | 0 | 0 | 112,5 | 1 |
| Parästhesien/Missempfindung | 0,07 | 0,26 | 0,33 | 0,49 | 82,5 | 0,073 |
| Hitze/Kälteschauer | 0,13 | 0,35 | 0,20 | 0,41 | 105, | 0,630 |
| Angst verrückt zu werden | 0 | 0 | 0 | 0 | 112,5 | 1 |
| Angst, die Kontrolle zu verlieren | 0 | 0 | 0,13 | 0,52 | 105 | 0,317 |
| Angst zu sterben | 0 | 0 | 0 | 0 | 112,5 | 1 |
| Zittern | 0 | 0 | 0,07 | 0,29 | 105 | 0,317 |
| Unruhe/Unstetigkeit | 0,13 | 0,52 | 0,53 | 0,74 | 77 | 0,046 |
| Erstickungsgefühl | 0 | 0 | 0,07 | 0,26 | 105 | 0,317 |
| Magen-Darm-Beschwerden | 0 | 0 | 0,07 | 0,26 | 105 | 0,317 |
| Gefühl von Unwirklichkeit, Losgelöstsein | 0 | 0 | 0,07 | 0,26 | 105 | 0,317 |
| Ein Gefühl, dass die Dinge sich drehen oder bewegen | 0 | 0 | 0,33 | 0,62 | 82,5 | 0,035 |
| Unsicherheit oder das Gefühl von Gleichgewichtsverlust | 0 | 0 | 0,40 | 0,63 | 75 | 0,016 |
| Schweregefühl in Armen oder Beinen | 0,2 | 0,41 | 0,33 | 0,49 | 97,5 | 0,417 |

Tabelle 7 Vergleich der Durchschnittswerte der einzelnen PSS-Items vor CCK-4 zwischen Patienten und Probanden. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

| PSS-Item-POST | HC | | PPV | | Mann-Whitney-U-Test | p-Wert |
|--|------|------|------|------|---------------------|--------------|
| | M | SD | M | SD | | |
| Dyspnoe | 1,8 | 1,52 | 1,53 | 1,36 | 100,5 | 0,607 |
| Palpitationen/Herzrasen | 1,33 | 1,4 | 1,67 | 1,4 | 99 | 0,555 |
| Schwitzen | 0,6 | 1,12 | 1,13 | 1,3 | 84,5 | 0,188 |
| Ohnmachtsgefühl | 0,67 | 0,9 | 0,67 | 1,23 | 101 | 0,586 |
| Übelkeit | 1,4 | 1,35 | 1,13 | 1,30 | 100,5 | 0,602 |
| Schwindel | 0,33 | 0,62 | 1 | 1,19 | 80,5 | 0,123 |
| Ängstlichkeit | 1,47 | 1,30 | 1,53 | 1,19 | 107,5 | 0,831 |
| Brustschmerz | 0,47 | 1,06 | 1,13 | 1,36 | 82,5 | 0,136 |
| Parästhesien/Missempfindung | 1,13 | 1,46 | 2,13 | 1,30 | 71 | <u>0,073</u> |
| Hitze/Kälteschauer | 1 | 1,36 | 1,6 | 1,72 | 89,5 | 0,296 |
| Angst verrückt zu werden | 0,2 | 0,56 | 0,2 | 0,56 | 112,5 | 1 |
| Angst, die Kontrolle zu verlieren | 0,47 | 0,99 | 0,93 | 1,28 | 89,5 | 0,238 |
| Angst zu sterben | 0 | 0 | 0,2 | 0,77 | 105 | 0,317 |
| Zittern | 0,2 | 0,41 | 0,4 | 0,74 | 102 | 0,555 |
| Unruhe/Unstetigkeit | 1,47 | 1,06 | 1,8 | 1,15 | 92 | 0,379 |
| Erstickungsgefühl | 0,8 | 0,86 | 0,6 | 1,12 | 85 | 0,202 |
| Magen-Darm-Beschwerden | 1,4 | 1,24 | 1,67 | 1,8 | 110 | 0,915 |
| Gefühl von Unwirklichkeit, Losgelöstsein | 0,53 | 1,06 | 0,27 | 0,59 | 103 | 0,594 |
| Ein Gefühl, dass die Dinge sich drehen oder bewegen | 0,13 | 0,35 | 0,67 | 1,11 | 87 | 0,153 |
| Unsicherheit oder das Gefühl von Gleichgewichtsverlust | 0,2 | 0,56 | 0,8 | 1,15 | 75 | <u>0,054</u> |
| Schweregefühl in Armen oder Beinen | 1,13 | 1,46 | 1,87 | 1,36 | 81 | 0,171 |

Tabelle 8 Vergleich der Durchschnittswerte der PSS-Werte nach CCK-4 zwischen Patienten und Probanden. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

GESUNDE KONTROLLPROBANDEN

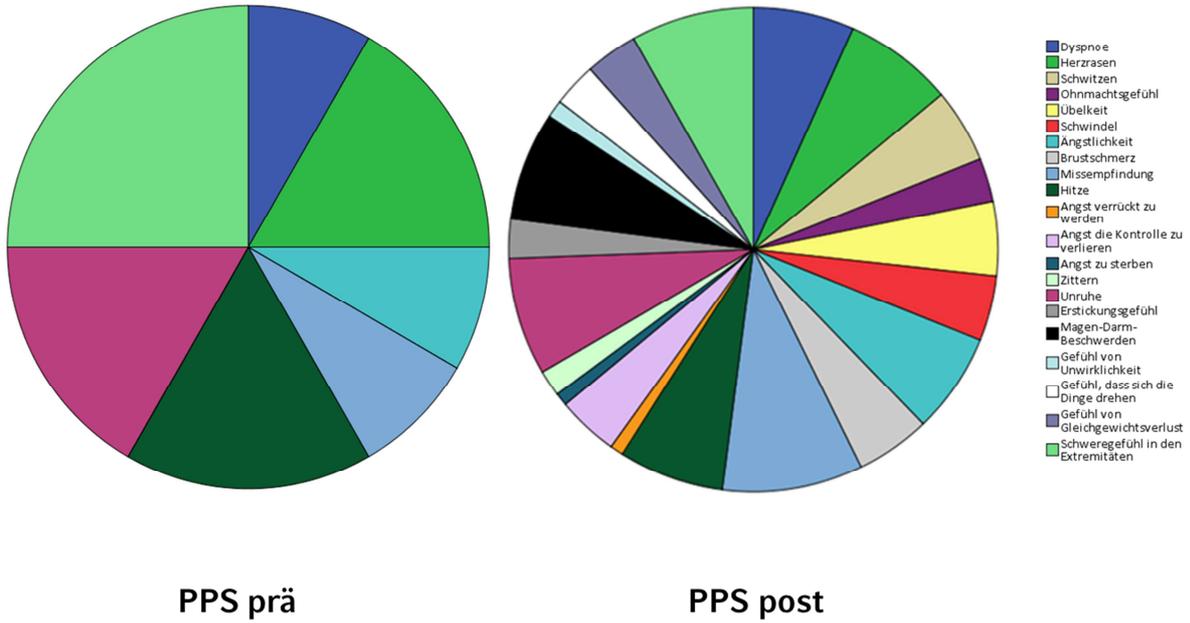


Abbildung 15 Gegenüberstellung der bei der PSS Skala von gesunden Probanden angegebenen Symptome vor und nach der CCK-4 Gabe.

PPV PATIENTEN

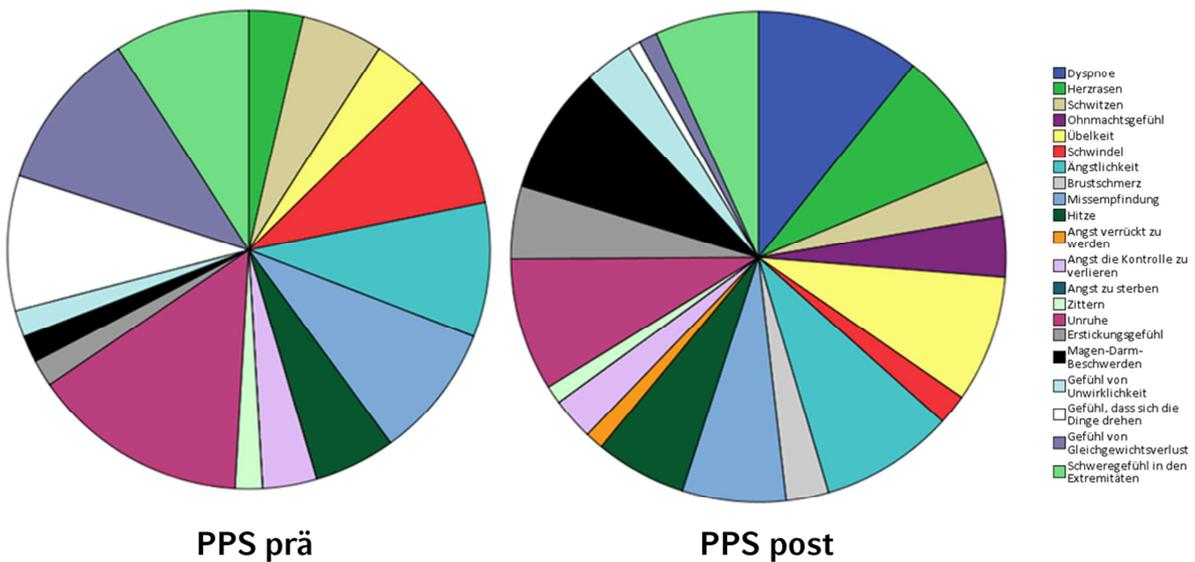


Abbildung 16 Gegenüberstellung der von Patienten bei der PSS-Skala angegebenen Symptome vor und nach der CCK-4 Gabe.

4.2 AUSWERTUNG DER NEUROPHYSIOLOGISCHEN DATEN – HERZFREQUENZ UND ATEMFREQUENZ

4.2.1 HERZFREQUENZ

Die anfängliche Herzfrequenz bei den Probanden lag im Bereich zwischen 55 – 90 (M = 69,6 SD = 10,47), während die maximale Herzfrequenz 82 – 139 (M = 103,5; SD = 16,75) betrug. Die anfängliche Herzfrequenz bei den Patienten betrug 58 – 93 (M = 74,5; SD = 9,27) und die maximale 86 – 139 (M = 113,6; SD = 14,09). Der durchschnittliche Herzfrequenzanstieg zwischen Anfang und dem erreichten Maximum (HF max) war zwischen den Kontrollprobanden (M = 33,93; SD = 11,18) und den Patienten (M = 39,13; SD = 12,29) nicht signifikant unterschiedlich. Die während der Provokation mit CCK-4 zu verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Herzfrequenzraten waren bei den Patienten signifikant höher als bei den Kontrollprobanden, fünf Minuten (HF5) nachdem das Mittel gespritzt wurde ($p = 0,048$). Folgende Zeitpunkte unterschieden sich auf einem Trendniveau: bei der Verabreichung von CCK-4 (HF0; $p = 0,078$), eine Minute danach (HF1; $p = 0,065$) sowie drei Minuten danach (HF3; $p = 0,062$). Ein Trend zeigte sich auch bei der höchsten Herzfrequenzrate (HF max; $p = 0,051$). Der Unterschied bei den anderen Zeitpunkten der gemessenen Herzfrequenz war nicht signifikant (siehe Tab. 9 und Abb. 17).

Im Vergleich Paniker vs. Nicht-Paniker der gesunden Probanden zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Der Vergleich zwischen Paniker und Nicht-Paniker der Patienten mit phobischem Schwankschwindel ergab einen Trend bei der maximalen Herzfrequenz ($p = 0,059$). Ebenso zeigte sich ein Trend bei dem Vergleich gesunder Paniker vs. PPV-Paniker in Bezug auf die maximale Herzfrequenz ($p = 0,071$).

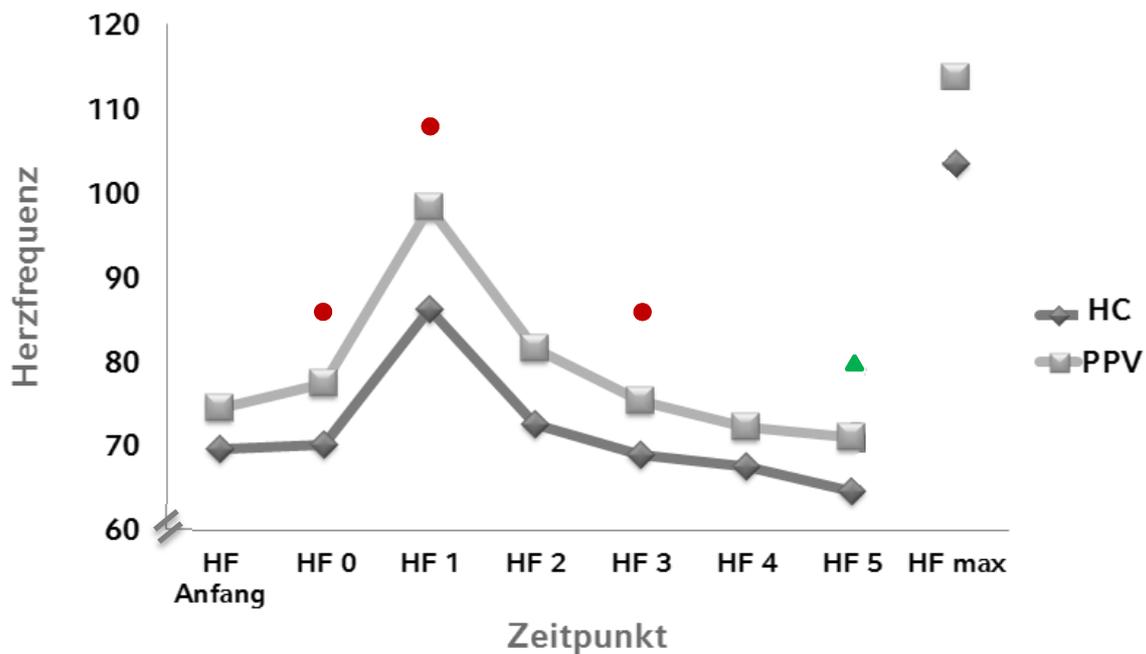


Abbildung 17 Vergleich der durchschnittlichen Herzfrequenz bei Patienten (PPV) und gesunden Probanden (NORM). ▲ signifikanter Unterschied; ● Trendniveau.

4.2.2 ATEMFREQUENZ

Die anfängliche Atemfrequenz lag bei den Probanden im Bereich zwischen 7 – 19 (M = 12,80; SD = 2,91), während die maximale Atemfrequenz bei 11 – 22 (M = 16,80; SD = 3,26) lag. Die Atemfrequenz bei Patienten betrug anfangs 7 – 19 (M = 13,87; SD = 3,64) und die maximale 11 – 25 (M = 18,20; SD = 4,16). Der durchschnittliche Atemfrequenzanstieg zwischen Anfang und dem erreichten Maximum (AF max) war zwischen den Kontrollprobanden (M = 3,57; SD = 3,69) und den Patienten (M = 4,33; SD = 4,67) nicht signifikant unterschiedlich. Vergleich man Patienten und Probanden ergab sich bei der gemessenen Atemfrequenz nur zu dem Zeitpunkt der Gabe von CCK-4, dass Patienten eine signifikant höhere Atemfrequenz hatten (AF0; $p = 0,022$). Die Unterschiede an den anderen Zeitpunkten waren nicht signifikant (siehe Tab. 9). Ein Trend zeigte sich zwei Minuten, nachdem CCK-4 gespritzt worden ist (AF2; $p = 0,095$).

Im Vergleich von Panikern und Nicht-Panikern der gesunden Probanden zeigte sich ein Trend bei der Atemfrequenz 3 Minuten nach Beginn der Injektion ($p = 0,081$). Die anderen Vergleiche (Paniker vs. Nicht-Paniker der Patienten mit phobischem Schwankschwindel; Paniker der gesunden Probanden vs. Paniker der Patienten mit PPV) ergaben keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 9 und Abb. 18).

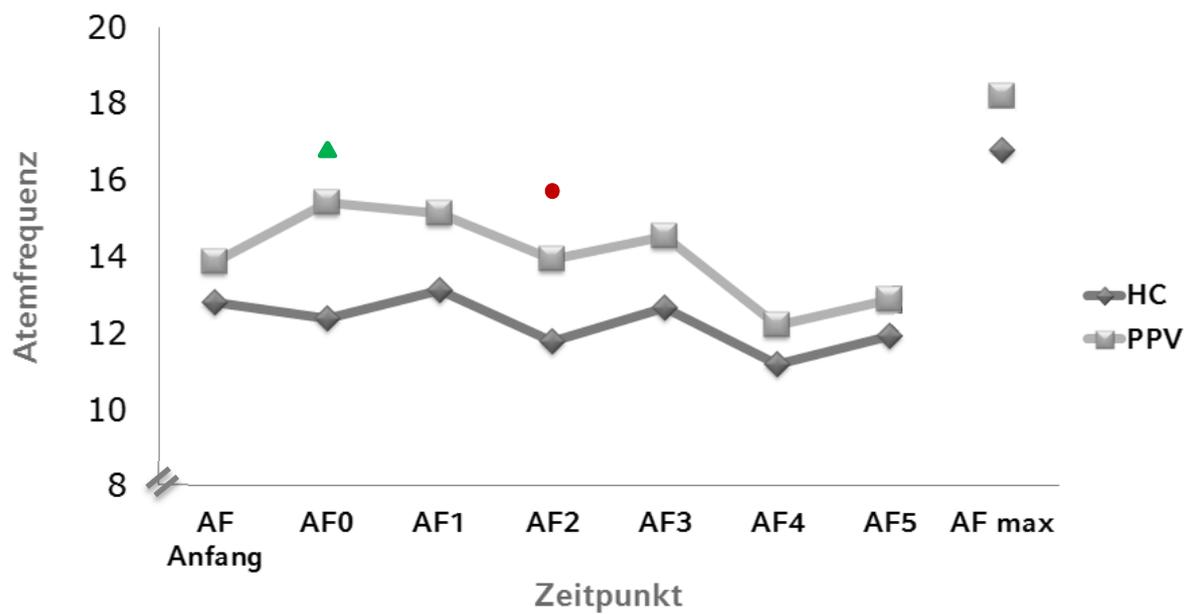


Abbildung 18 Vergleich der durchschnittlichen Atemfrequenz bei Patienten (PPV) und Probanden (NORM). ▲ signifikanter Unterschied; ● Trendniveau

| | HC | | PPV | | Vergleich der beiden Gruppen |
|------------------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------|
| | M | SD | M | SD | p-Wert (Mann-Whitney U-Test) |
| HF Anfang | 69,60 | 10,473 | 74,47 | 9,265 | 0.124 |
| HF0 | 70,20 | 11,851 | 77,40 | 12,523 | 0.078 |
| HF1 | 86,27 | 14,439 | 98,27 | 18,152 | 0.065 |
| HF2 | 72,53 | 13,840 | 81,47 | 11,482 | 0.120 |
| HF3 | 69,00 | 10,810 | 75,27 | 7,196 | 0.062 |
| HF4 | 67,47 | 8,651 | 72,27 | 9,896 | 0.158 |
| HF5 | 64,67 | 7,499 | 71,00 | 9,636 | <u>0.048</u> |
| HF max | 103,53 | 16,745 | 113,60 | 14,085 | 0.051 |
| AF Anfang | 12,8 | 2,908 | 13,87 | 3,642 | 0.476 |
| AF0 | 12,40 | 2,640 | 15,40 | 3,562 | <u>0.022</u> |
| AF1 | 13,13 | 3,378 | 15,13 | 4,596 | 0.162 |
| AF2 | 11,80 | 2,731 | 13,93 | 3,494 | 0.095 |
| AF3 | 12,67 | 3,416 | 14,53 | 4,658 | 0.370 |
| AF4 | 11,20 | 2,678 | 12,20 | 2,624 | 0.223 |
| AF5 | 11,93 | 3,173 | 12,87 | 3,701 | 0.574 |
| AF max | 16,80 | 3,256 | 18,20 | 4,161 | 0.412 |

Tabelle 9 Vergleich der Herz- und Atemfrequenz bei beiden untersuchten Gruppen (PPV: Patienten; HC: gesunde Probanden). HF/AF Anfang: Herz- und Atemfrequenz am Anfang der Untersuchung; HF/AF0: Herz- und Atemfrequenz bei Injektion; HF/AF1: Herz- und Atemfrequenz eine Minute nach der Injektion; HF/AF2: Herz- und Atemfrequenz zwei Minuten nach der Injektion; HF/AF3: Herz- und Atemfrequenz drei Minuten nach der Injektion; HF/AF4: Herz- und Atemfrequenz vier Minuten nach der Injektion; HF/AF5: Herz- und Atemfrequenz fünf Minuten nach der Injektion; HF/AF max: maximale Herz- und Atemfrequenz während der gesamten Untersuchung.

4.3 ERGEBNISSE PSYCHIATRISCHER UND PSYCHOLOGISCHER FRAGEBÖGEN

4.3.1 DEPRESSIVITÄT

Der Vergleich der Skalen, welche die depressive Symptomatik (BDI, HAMD) erfassen, ergab, dass Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden höhere Werte in beiden Fragebögen (BDI $p = 0.001$; HAMD $p < 0,001$) (siehe Tab. 10) erzielt haben.

4.3.2 ÄNGSTLICHKEIT

Beim ASI zeigte sich bei den Patienten ein höherer Summenwert der gesamten Skala und des ASI-Indexes (ASI-Gesamtwert und ASI-Index), welcher sich signifikant zwischen den Gruppen unterschied (ASI Gesamt $p = 0,007$ und ASI INDEX $p = 0,004$). Ebenso war der Gesamtwert der Items, der die somatische Angst in dem Test beschreibt, signifikant höher ($p = 0,001$). Dagegen war der Gesamtwert der Items, der die affektiven Angstsymptome beschreibt, nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,291$). Bei der HAMA-Skala waren die Werte der Patienten sowohl bei dem Gesamtwert ($p < 0,001$), als auch den Subskalen psychische ($p = 0,028$) und somatische ($p < 0,001$) Angst signifikant größer als bei der Kontrollgruppe. Schließlich unterschieden sich zwischen den Gruppen auch die Werte der BAI Fragebögen: PPV-Patienten gaben eine signifikant höhere Angst an als die gesunden Kontrollprobanden ($p = 0,007$). Bei den Ergebnissen des STAI-Trait, mit dem die allgemeine Ängstlichkeit eingeschätzt wird, konnte kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,120$). Der STAI-State, der die Ängstlichkeit im Moment des Ausfüllens erfasst, ergab, dass Patienten etwas höhere Werte als die Probanden angegeben haben. Der Unterscheid erreichte Trendniveau ($p = 0,077$) (siehe Tab. 10).

4.3.3 PERSÖNLICHKEIT

In Bezug auf alle fünf Persönlichkeitsdimensionen des NEO-FFI konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stichproben festgestellt werden (siehe Tab. 10).

4.3.4 SCHWINDELSYMPТОМАТИК

Die PPV-Patienten erreichten signifikant höhere Werte bei Subskalen des VSS-D im Vergleich zu den gesunden Probanden (siehe Tab. 10). Die Patienten mit PPV zeigten im VHQ-D einen durchschnittlichen Wert von 32,71 (SD = 17,16; von 7 bis 66).

4.3.5 VAS

Vier der Patienten mit PPV (26,7 %) markierten auf der Analogskala einen Wert von null (keine Ähnlichkeit der CCK-4 induzierten Symptomatik mit ursprünglicher Schwindelsymptomatik). Die meisten Patienten bewerteten die Ähnlichkeit auf unter fünf Punkten (aus max. 10), nur eine Person sah die durch CCK-4 hervorgerufenen Symptome als sehr vergleichbar (8,7 Punkte; siehe Abb. 19) an.

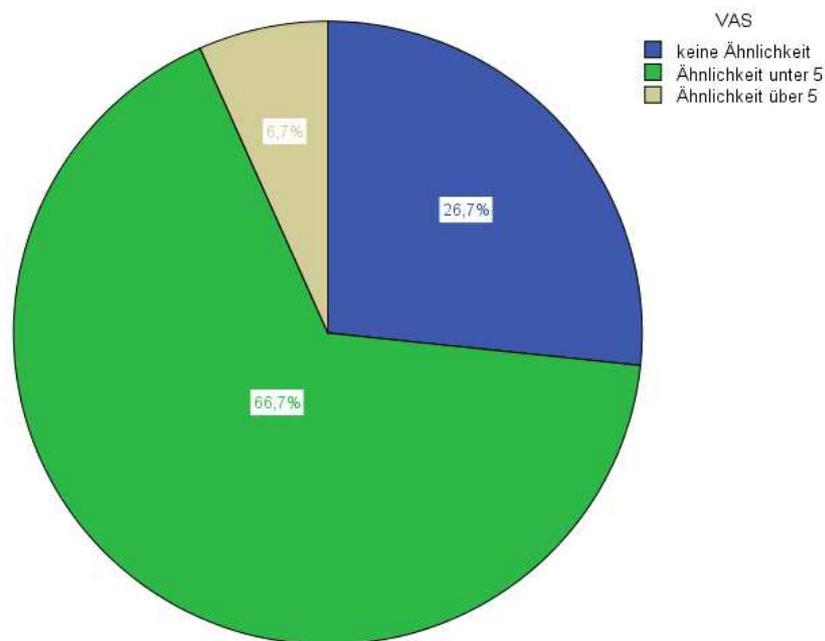


Abbildung 19 Angaben von 15 PPV-Patienten auf der VAS Skala zur Erfassung der Ähnlichkeit der erlebten Symptomatik mit der Schwindelsymptomatik.

| | HC | | PPV | | Vergleich beider Gruppen |
|--|-------|--------|-------|--------|---------------------------------|
| | M | SD | M | SD | p-Wert (Mann-Whitney U-Test) |
| BDI | 1,64 | 1,946 | 8,87 | 6,479 | <0,001 |
| HAMD | 2 | 1,512 | 5,53 | 2,8 | 0,001 |
| HAMA | 2,8 | 1,656 | 6,40 | 2,165 | <0,001 |
| HAMA psychisch | 2,27 | 1,486 | 3,60 | 1,682 | 0,028 |
| HAMA somatisch | 0,53 | 0,743 | 2,8 | 1,821 | <0,001 |
| STAI STATE | 30,47 | 7,698 | 41,27 | 19,506 | 0,077 |
| STAI TRAIT | 30,93 | 10,307 | 40,07 | 19,174 | 0,120 |
| VSS-D | 4,33 | 4,451 | 36,00 | 20,277 | <0,001 |
| VSS-D Schwindel | 0,73 | 1,1 | 12,67 | 7,92 | <0,001 |
| VSS-D Angst | 4,07 | 4,13 | 13,60 | 7,49 | 0,001 |
| VSS-D Schwere des akuten Schwindels | 0,40 | 0,632 | 8,47 | 6,71 | <0,001 |
| VSS-D Schwindel von kurzer Dauer | 0,33 | 0,816 | 4,20 | 2,88 | <0,001 |
| VSS-D Autonome/Erregung Symptome | 2,00 | 2,535 | 6,8 | 4,14 | 0,001 |
| VSS-D Somatisierung Angst um Gesundheit | 2,07 | 1,91 | 6,8 | 4,07 | 0,002 |
| ASI | 30,53 | 7,210 | 40,43 | 8,933 | 0,007 |
| ASI affektiv | 9,87 | 3,523 | 10,79 | 2,424 | 0,291 |
| ASI somatisch | 20,67 | 4,515 | 29,50 | 7,408 | 0,001 |
| ASI Index | 38,17 | 9,01 | 55,42 | 21,75 | 0,004 |
| BAI | 3,60 | 5,180 | 10,47 | 8,167 | 0,009 |
| NEO_N | 16,13 | 7,652 | 19,33 | 9,378 | 0,308 |
| NEO_E | 28,87 | 7,120 | 27,60 | 7,059 | 0,755 |
| NEO_O | 29,60 | 4,733 | 29,07 | 4,399 | 0,693 |
| NEO_V | 32,87 | 6,151 | 31,07 | 3,900 | 0,212 |
| NEO_G | 35,80 | 6,038 | 35,40 | 5,409 | 0,693 |

Tabelle 10 Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen zwischen beiden untersuchten Gruppen.

4.4 FMRT – ERGEBNISSE

4.4.1 ERWARTUNGSANGST

4.4.1.1 PATIENTEN VS. GESUNDE KONTROLLPROBANDEN

Die Erwartungsangst führte zu erhöhten hämodynamischen Reaktionen bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden v. a. in der Insula (BA 13/47), Gyrus frontalis inferior (BA 13), Gyrus occipitalis medialis (BA 18), Cuneus (BA 17), Amygdala (BA 34), Putamen und Gyrus temporalis medialis und superior (BA 21/38). Weitere Hirnregionen werden in der Tabelle 11 aufgelistet.

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|--|-------|-------------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | x | y | z | | Ø | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medialis Gyrus paracentralis | L | 6 | -9 | -21 | 53 | 196 | 2,11 | 2,27 |
| Insula | R | 13 | 40 | -14 | 3 | 1181 | 2,14 | 2,38 |
| | L | 13/47 | -26 | 16 | -3 | 34 | 2,23 | 2,54 |
| Gyrus frontalis inferior | R | 13 | 38 | 7 | -12 | 841 | 2,37 | 3,02 |
| Orbitofrontaler Kortex Gyrus frontalis inferior Gyrus frontalis medialis | L | 10/47 | -50 | 36 | -3 | 136 | 2,13 | 2,25 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Gyrus postzentralis Gyrus parietalis inferior | R | 1/2/40 | 59 | -28 | 37 | 218 | 2,21 | 2,49 |
| Precuneus Gyrus angularis | L | 5/7 | -17 | -46 | 50 | 314 | 2,14 | 2,27 |
| | R | 39 | 27 | -56 | 30 | 614 | 2,26 | 2,62 |
| Gyrus postzentralis und präzentralis | L | 2/3/40 | -33 | -30 | 48 | 587 | 2,17 | 2,40 |
| Okzipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medialis | L | 18 | -25 | -91 | 15 | 887 | 2,16 | 2,41 |
| Gyrus cinguli posterior Cuneus Precuneus | R | 30/31 18 | 19 | -67 | 14 | 348 | 2,21 | 2,47 |
| Cuneus | R | 17 | 19 | -88 | 8 | 1450 | 2,30 | 3,07 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Amygdala Gyrus parahippocampalis | L | 34 | -26 | -0 | -9 | 911 | 2,28 | 2,68 |
| Gyrus subcallosalis Gyrus parahippocampalis | L | 34 | -14 | 5 | -13 | 189 | 2,15 | 2,55 |
| Gyrus temporalis superior | L | 22 | -64 | -34 | 10 | 617 | 2,29 | 2,74 |
| Gyrus temporalis superior Gyrus temporalis transversis | R | 41 | 38 | -32 | 12 | 391 | 2,14 | 2,41 |
| Gyrus temporalis medialis und superior | L | 21/38 | -44 | 3 | -22 | 8285 | 2,38 | 3,26 |
| Uncus | L | 20/36 | -23 | -3 | -34 | 122 | 2,14 | 2,27 |
| Subkortikal | | | | | | | | |
| Putamen Globus pallidus | L | | -23 | -1 | -7 | 659 | 2,25 | 2,56 |

Tabelle 11 Erhöhte BOLD-Aktivität während der Erwartungsangst (vs. Arousal danach) bei Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden; (Random-Effects-Analyse $T = 2,05 - 8,00$; $p < 0,05$). Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; *Voxel*: Anzahl aktivierter Voxel.

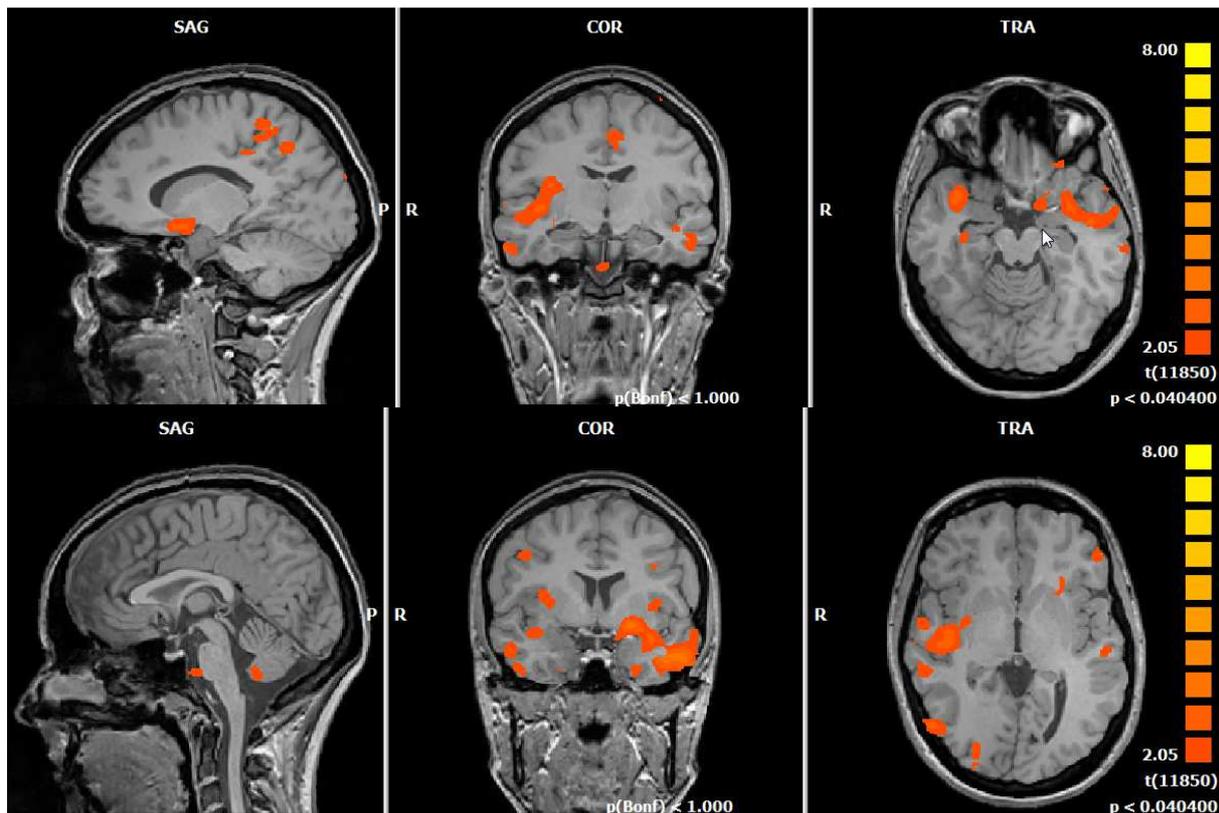


Abbildung 20 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Patienten mit PPV und der gesunden Kontrollprobanden unter Erwartungsangst. (Random Effects Analyse; $p < 0,05$; T: 2,05-8,0. Talairach Koordinaten: obere Zeile $x = 0, y = 0, z = 0$, untere Zeile $x = -15, y = -12, z = -14$).

4.4.1.2 VERGLEICH PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV MIT PANIKERN DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN

Der direkte Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen Patienten und Kontrollprobanden, die als Paniker eingestuft worden sind, ergab signifikante erhöhte BOLD-Reaktionen bei den Patienten v. a. im Gyrus cinguli (BA 31), Gyrus parahippocampalis/Amygdala, Insula und Gyrus temporalis superior (BA 13/22) sowie im linken Gyrus postzentralis (BA 40), im linken Gyrus occipitalis medialis/Cuneus (BA 18) und im rechten Gyrus lingualis/Cuneus (BA 17). Weitere Hirnregionen, die BOLD-Reaktionen gezeigt haben, werden in der Tabelle 12 aufgelistet.

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|---|-------|----------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | X | y | z | | ∅ | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus cinguli | L | 31 | -10 | -15 | 45 | 2468 | 2,20 | 2,50 |
| Gyrus paracentralis | L | 23/31 | -5 | -29 | 32 | 388 | 2,26 | 2,59 |
| Insula Gyrus temporalis superior | R | 13/22 | 43 | -21 | 4 | 34369 | 2,34 | 3,74 |
| Gyrus cinguli anterior | R | 24/33 | 7 | 22 | 20 | 29 | 2,14 | 2,25 |
| Gyrus frontalis und medialis Insula | L | 13 | -33 | 12 | 21 | 300 | 2,18 | 2,41 |
| Gyrus frontalis medialis | L | 6 | 0 | 0 | 53 | 252 | 2,13 | 2,29 |
| Gyrus cinguli | R | 24 | 11 | 1 | 42 | 471 | 2,23 | 2,58 |
| Gyrus frontalis medialis | L | 9 | -38 | 21 | 31 | 30 | 2,06 | 2,10 |
| Gyrus frontalis inferior Gyrus präzentralis | L | 9/6 | -42 | 5 | 29 | 325 | 2,10 | 2,23 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Gyrus postzentralis | L | 40 | -40 | -32 | 51 | 13048 | 2,28 | 3,14 |
| Okzipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medialis Cuneus | L | 18 | -18 | -89 | 15 | 1904 | 2,20 | 2,79 |
| Gyrus lingualis Cuneus | R | 17 | 19 | -82 | 7 | 2510 | 2,31 | 2,94 |
| Gyrus fusiformis Gyrus lingualis | R | 19 | 19 | -61 | -8 | 1933 | 2,29 | 2,81 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Gyrus temporalis superior | L | 13/21/22 | -43 | -11 | -8 | 35912 | 2,51 | 4,38 |
| Gyrus fusiformis Gyrus temporalis inferior | R | 20 | 42 | -20 | -25 | 167 | 2,23 | 2,58 |
| Gyrus angularis Gyrus supramarginalis Gyrus temporalis medialis und superior | R | 39 | -47 | -59 | 31 | 835 | 2,20 | 2,44 |
| Gyrus parahippocampalis Amygdala | R | | 24 | -4 | -9 | 978 | 2,26 | 2,64 |
| Amygdala | L | | -27 | -6 | -13 | 619 | 2,61 | 3,25 |
| Gyrus parahippocampalis Hippocampus | L | | -34 | -28 | -9 | 1137 | 2,28 | 2,89 |
| | R | | 32 | -14 | -14 | 344 | 2,37 | 2,87 |
| Hirnstamm | | | | | | | | |
| Medulla oblongata Pons | | | -1 | -45 | -35 | 1361 | 2,31 | 2,70 |

Tabelle 12 Neuronale Reaktionen bei der Erwartungsangst (vs. Arousal danach) beim Vergleich von Patienten mit gesunden Probanden, welche die Kriterien der Paniker erfüllten. (Random-Effects-Analyse T = 2,05 - 8,00; p < 0,05.) Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; ∅: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel.

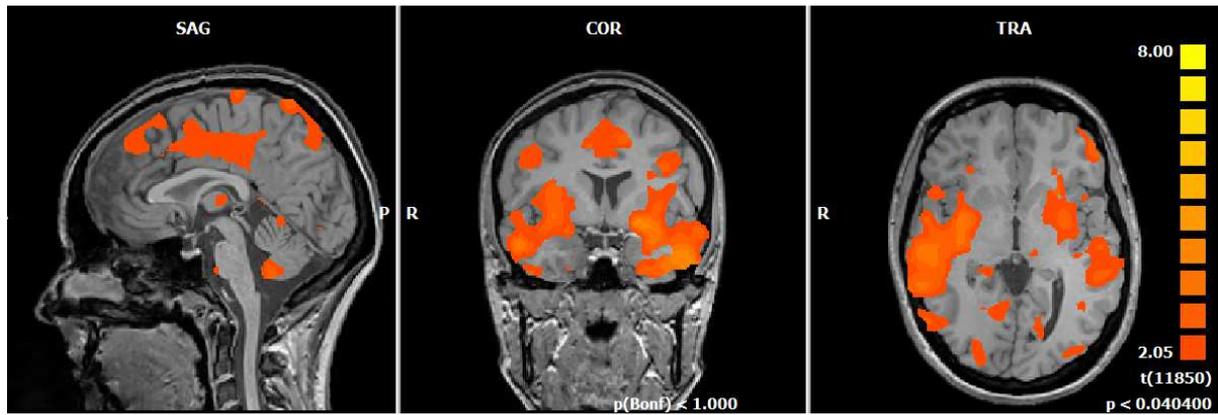


Abbildung 21 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker unter den Patienten mit PPV mit den Panikern der gesunden Kontrollprobanden unter Erwartungsangst. (Random Effects Analyse; $p < 0,05$; T: 2,05 - 8,0). Talairach Koordinaten: $x = 0, y = 0, z = 0$).

4.4.1.3 VERGLEICH DER PANIKER VS NICHT-PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV

Der direkte Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen Patienten, die als Paniker und Patienten, die als Nicht-Paniker eingestuft worden sind, ergab signifikante erhöhte Aktivierungen bei den Panikern u. a. im rechten Gyrus frontalis medialis/Gyrus präzentralis/DLPFC (BA 8/9), im linken Gyrus frontalis superior/DLPFC (BA 8), im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45), im linken Gyrus parietalis inferior (BA 40), in der linken Amygdala/Hippocampus, in der linken Insula/Gyrus temporalis superior (BA 13/41) und im rechten Gyrus temporalis medialis (BA 21/22). Weitere relevante Regionen werden in der Tabelle 13 aufgelistet.

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|---|-------|----------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | x | y | z | | Ø | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis inferior Gyrus frontalis medialis | L | 10 | -40 | 42 | -0 | 2164 | 2,40 | 3,16 |
| Gyrus frontalis medialis Gyrus präzentralis DLPFC | R | 8/9 | 32 | 23 | 38 | 10593 | 2,32 | 3,05 |
| Gyrus frontalis superior DLPFC | L | 8 | -1 | 28 | 41 | 64817 | 2,35 | 3,45 |
| Gyrus präzentralis | R | 44 | 52 | 12 | 4 | 1973 | 2,30 | 2,85 |
| ACC | R | 24/32/33 | 9 | 22 | 21 | 29 | 2,19 | 2,30 |
| Gyrus frontalis inferior | R | 45 | 40 | 20 | 3 | 4957 | 2,25 | 2,85 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Gyrus parietalis inferior | L | 40 | -44 | -52 | 53 | 6584 | 2,43 | 3,50 |
| Posteriorer cingulärer Kortex | | 29 | -1 | -43 | 6 | 2175 | 3,08 | 4,04 |
| Okzipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medialis Cuneus | R | | 27 | -76 | 11 | 952 | 2,16 | 2,40 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Amygdala Gyrus parahippocampalis | R | 28 | 16 | -9 | -10 | 444 | 2,23 | 2,73 |
| Amygdala Hippocampus Gyrus parahippocampalis | L | | -28 | -11 | -12 | 2609 | 2,45 | 2,92 |
| Insula Gyrus temporalis superior | L | 13/41 | -38 | -37 | 16 | 1954 | 2,25 | 2,69 |
| Gyrus temporalis medialis | L | 39 | -45 | -69 | 15 | 7976 | 2,38 | 3,30 |
| Gyrus temporalis medialis | R | 21/22 | 48 | -43 | 2 | 19949 | 2,33 | 3,3 |
| Gyrus parahippocampalis Hippocampus | L | | -28 | -16 | -11 | 1800 | 2,48 | 3,05 |
| Subkortikal | | | | | | | | |
| Nucleus lentiformis Putamen Globus pallidus | L | | -24 | -6 | -1 | 157 | 2,38 | 2,98 |
| Thalamus | L | | -2 | -20 | 8 | 3165 | 2,80 | 3,66 |
| Kleinhirn | | | | | | | | |
| | L | | -1 | -62 | -22 | 42695 | 2,34 | 3,35 |

Tabelle 13 Hirnregionen, in denen sich während der Erwartungsangst (vs. Arousal danach) erhöhte BOLD-Reaktionen zeigten bei Panikern vs. Nicht-Panikern der Patientengruppe. (Random-Effects-Analyse T = 2,05 - 8,00; p < 0,05). Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel.

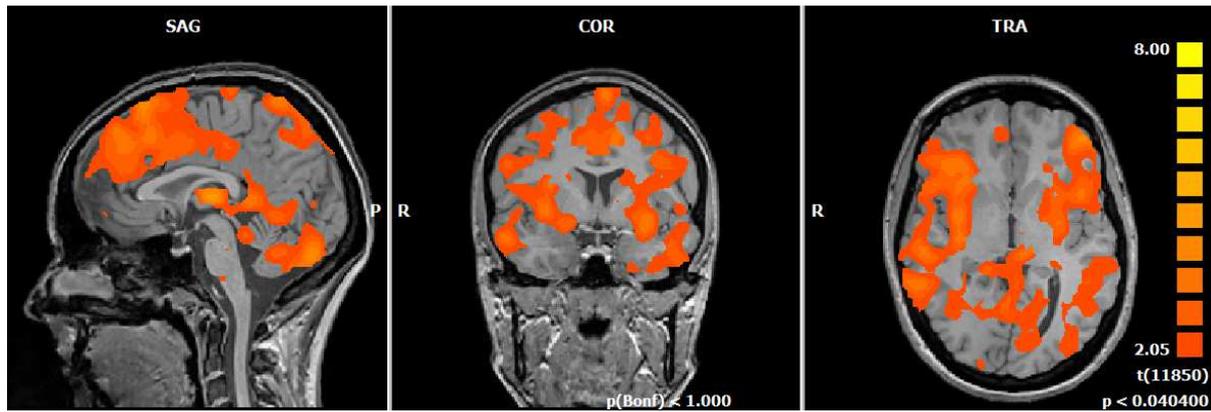


Abbildung 22 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker mit den Nicht-Panikern der Patienten mit PPV unter Erwartungsangst. (Random Effects Analyse; $p < 0,05$; T: 2,05 - 8,0; Talairach Koordinaten: $x = 0, y = 0, z = 0$).

4.4.2 CCK-4

4.4.2.1 PATIENTEN VS. GESUNDE KONTROLLPROBANDEN

Nach CCK-4 Gabe zeigten Patienten im Vergleich zu den Probanden signifikant höhere Aktivierungen u. a. im linken Gyrus cinguli (BA 24/31), im Gyrus cinguli anterior (ACC) (BA 24/32), in der rechten Insula (BA 13), im linken Gyrus postzentralis (BA 1/40), im Gyrus occipitalis medialis und inferior/Cuneus (BA 18/19), in der Amygdala, im Gyrus temporalis superior und medialis (BA 21 – 22; BA 38 – 39) sowie im Putamen. Weitere signifikante Unterschiede können der Tabelle 14 entnommen werden.

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|---|-------|-------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | x | y | z | | Ø | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus cinguli Lobulus paracentralis | L | 24/31 | -2 | -17 | 42 | 1514 | 3,50 | 4,28 |
| Gyrus frontalis medialis Gyrus frontalis superior | L | 9/10 | -2 | 58 | 20 | 258 | 3,35 | 3,97 |
| Gyrus cinguli anterior (ACC) | R, L | 24/32 | 2 | 32 | -2 | 1613 | 4,08 | 5,59 |
| Insula | R | 13 | 32 | -5 | 21 | 2946 | 3,69 | 5,21 |
| Gyrus frontalis medialis Gyrus frontalis inferior | L | 11 | -23 | 28 | -10 | 608 | 3,35 | 3,90 |
| Gyrus frontalis superior | L | 6 | -17 | -14 | 66 | 25 | 3,21 | 3,41 |
| Gyrus präzentralis | L | 4 | -36 | -16 | 40 | 56 | 3,17 | 3,27 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Gyrus postzentralis | L | 1/40 | -43 | -30 | 45 | 3354 | 3,49 | 4,47 |
| | L | 1/43 | -62 | -16 | 20 | 74 | 3,22 | 3,47 |
| Okzipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medialis Cuneus | L | 18/19 | -24 | -88 | 9 | 1135 | 3,44 | 4,39 |
| Gyrus occipitalis inferior | L | 19 | -40 | -74 | -3 | 5987 | 3,50 | 4,39 |
| Gyrus occipitalis medialis Gyrus temporalis medialis | R | 37 | 44 | -62 | -3 | 5090 | 3,47 | 4,39 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Amygdala Hippocampus Uncus | R | | 30 | -5 | -24 | 1905 | 3,71 | 5,12 |
| | L | 34 | -19 | -9 | -16 | 962 | 3,59 | 4,64 |
| Gyrus parahippocampalis Gyrus fusiformis | L | 19/37 | -32 | -47 | -7 | 157 | 3,33 | 3,66 |
| | L | | -41 | -58 | -11 | 398 | 3,32 | 3,77 |
| | R | 37 | 29 | -46 | -14 | 341 | 3,23 | 3,42 |
| Gyrus parahippocampalis Amygdala | L | 34/28 | -20 | -3 | -15 | 1483 | 3,58 | 4,77 |
| Gyrus temporalis superior und medialis | R | 21/38 | 42 | 7 | -18 | 2879 | 3,57 | 4,51 |
| Gyrus temporalis superior | R | 22 | 61 | -41 | 11 | 1285 | 3,52 | 4,20 |
| | L | 38 | -39 | 5 | -16 | 88 | 3,25 | 3,64 |
| Gyrus temporalis inferior | L | 20/37 | -59 | -43 | -17 | 566 | 3,56 | 4,55 |
| Gyrus temporalis medialis | L | 39/22 | -54 | -51 | 13 | 1632 | 3,43 | 4,13 |
| Basalganglien | | | | | | | | |
| Putamen Nucleus lentiformis | L | | -17 | 9 | -5 | 2259 | 3,85 | 5,25 |
| | R | | 17 | 9 | -5 | 2186 | 3,86 | 5,25 |
| | L | | 14 | 9 | -2 | 212 | 3,36 | 3,82 |
| Kleinhirn | | | | | | | | |
| | R | | 37 | -49 | -25 | 1723 | 3,40 | 4,49 |

Tabelle 14 Hirnregionen in denen, während der durch CCK-4 induzierten Angst (vs. Arousal danach), BOLD-Reaktionen aufgezeichnet wurden (Patienten minus Kontrollprobanden). Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel. (Fixed Effects Analyse; q(FDR < 0,05 T: 3,12 - 8,0).

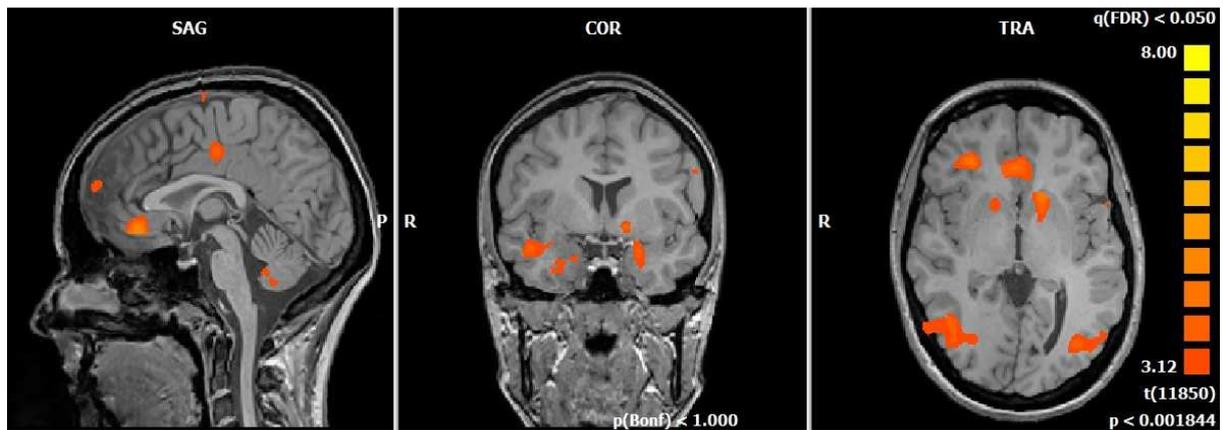


Abbildung 23 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Patienten mit PPV und den gesunden Kontrollprobanden unter CCK-4. (Fixed Effects Analyse; $q(\text{FDR}) < 0,05$ T: 3,12 - 8,0; Talairach Koordinaten: $x = 0, y = 0, z = 0$).

4.4.2.2 VERGLEICH DER PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV MIT PANIKERN DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN

Der direkte Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen Patienten und Kontrollprobanden, die als Paniker eingestuft worden sind, ergab signifikant erhöhte hämodynamische Aktivierungen im ACC, in der rechten Amygdala, im rechten Gyrus temporalis inferior und medialis (BA 20/37), im linken Putamen/Nucleus caudatus, sowie im rechten Nucleus lentiformis/Putamen/Globus pallidus und im Kleinhirn (für weitere Aktivierungen siehe Tabelle 15).

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|------------------------------|-------|--------------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | x | y | z | | ∅ | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis superior | L | 9 | -18 | 52 | 25 | 145 | 3,50 | 3,62 |
| Gyrus frontalis medialis | L | 9/10 | -1 | 57 | 23 | 181 | 3,61 | 3,91 |
| ACC | R | 32/24 | 3 | 34 | -3 | 812 | 3,98 | 4,99 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Gyrus postcentralis inferior | L | 2/3/ 4/40 | -57 | -21 | 33 | 736 | 3,91 | 4,77 |
| Gyrus postcentralis | R | 4 | 58 | -11 | 32 | 276 | 3,63 | 4,03 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Gyrus temporalis inferior | R | 20/37 | 57 | -54 | -10 | 1054 | 3,81 | 4,59 |
| Gyrus temporalis medialis | | | | | | | | |
| Gyrus temporalis superior | L | 38 | -32 | 17 | -36 | 182 | 3,68 | 4,11 |
| Gyrus temporalis superior | R | 38/47 | 27 | 17 | -24 | 289 | 3,82 | 4,57 |
| Gyrus frontalis inferior | | | | | | | | |
| Gyrus parahippocampalis | R | | 30 | -2 | -22 | 707 | 3,70 | 4,16 |
| Amygdala | | | | | | | | |
| Subkortikal | | | | | | | | |
| Putamen | L | | -14 | 12 | -3 | 1870 | 4,18 | 5,52 |
| Nucleus caudatus | | | | | | | | |
| Nucleus lentiformis | R | | 15 | 7 | -3 | 1085 | 3,91 | 4,91 |
| Putamen | | | | | | | | |
| Globus pallidus | | | | | | | | |
| Kleinhirn | | | 41 | -51 | -28 | 970 | 3,68 | 4,22 |

Tabelle 15 Hirnregionen in denen, während der durch CCK-4 induzierten Angst (vs. Arousal danach) beim Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden, welche die Kriterien der Paniker erfüllten, erhöhte neuronale Reaktionen zu sehen waren. Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; ∅: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel. (Fixed Effects Analyse; q(FDR) < 0,05; T: 3,45 - 8,0).

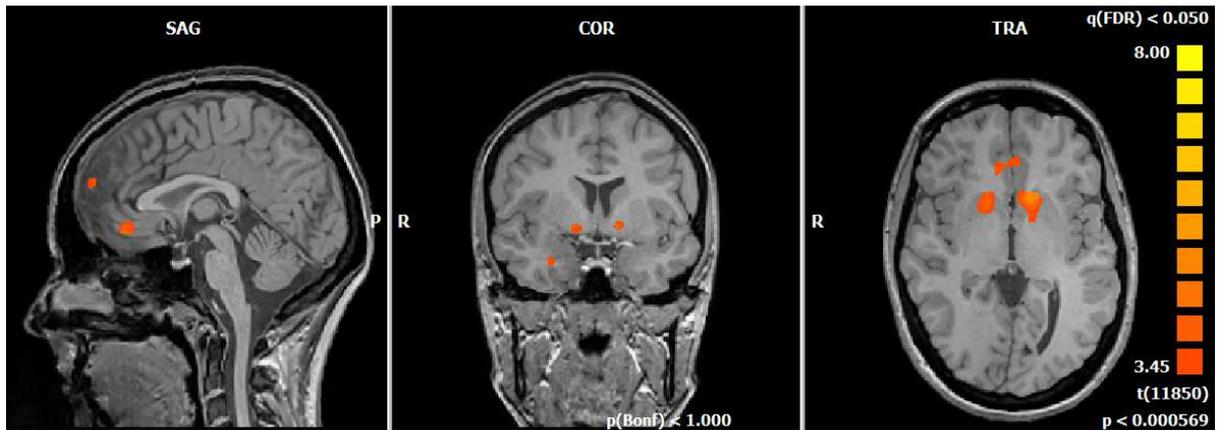


Abbildung 24 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker unter den Patienten mit PPV mit den Panikern der gesunden Kontrollprobanden unter CCK-4. (Fixed Effects Analyse; $q(\text{FDR}) < 0,05$; $T: 3,45 - 8,0$; Talairach Koordinaten: $x = 0, y = 0, z = 0$).

4.4.2.3 VERGLEICH DER PANIKER VS NICHT-PANIKER DER PATIENTEN MIT PPV

Der direkte Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen Patienten, die als Paniker und Patienten, die als Nicht-Paniker eingestuft worden sind, ergab, dass Paniker höhere Aktivierungen im Precuneus (BA 7) und im Kleinhirn (für weitere BOLD-Aktivierungen siehe Tabelle 16) gezeigt haben.

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|---|-------|-------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | x | y | z | | ∅ | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus frontalis medialis | R | 8 | 37 | 37 | 42 | 239 | 3,69 | 4,18 |
| Gyrus frontalis superior und medialis | L | 10 | -26 | 53 | 21 | 345 | 3,51 | 3,82 |
| Gyrus frontalis superior und parazentralis | L | 6 | -24 | -12 | 68 | 263 | 3,61 | 3,98 |
| Insula | R | 13/40 | 43 | -19 | 22 | 121 | 3,48 | 3,78 |
| Gyrus präzentralis Gyrus postzentralis | R | 3/4 | 48 | -14 | 50 | 129 | 3,47 | 3,72 |
| Gyrus frontalis medialis Gyrus postzentralis | L | 6/3 | -4 | -30 | 69 | 77 | 3,48 | 3,74 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Gyrus postzentralis Gyrus postzentralis | R | 3/43 | 59 | -14 | 20 | 787 | 3,69 | 4,58 |
| | L | 5 | -21 | -40 | 60 | 499 | 3,67 | 4,66 |
| Precuneus | R | 7 | 24 | -64 | 59 | 3459 | 4,27 | 6,35 |
| | L | 7 | -22 | -56 | 62 | 4647 | 4,01 | 5,27 |
| Okzipitallappen | | | | | | | | |
| Gyrus occipitalis medialis | R | | 51 | -69 | -5 | 358 | 3,70 | 4,23 |
| Subkortikal | | | | | | | | |
| Putamen Globus pallidus Amygdala Gyrus parahippocampalis | R | | 18 | -3 | -6 | 193 | 3,64 | 4,23 |
| Kleinhirn | L | | 37 | -37 | -30 | 1783 | 3,76 | 4,66 |
| | R | | 47 | -57 | -32 | 366 | 3,70 | 4,33 |

Tabelle 16 Hirnregionen in denen, während der durch CCK-4 induzierten Angst (vs. Arousal danach), bei Panikern der Patienten im Vergleich zu Nicht-Panikern der gleichen Gruppe, erhöhte BOLD-Reaktionen zu sehen waren. Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; ∅: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel. (Fixed Effects Analyse; q(FDR) < 0,05; T: 3,37 - 8,0).

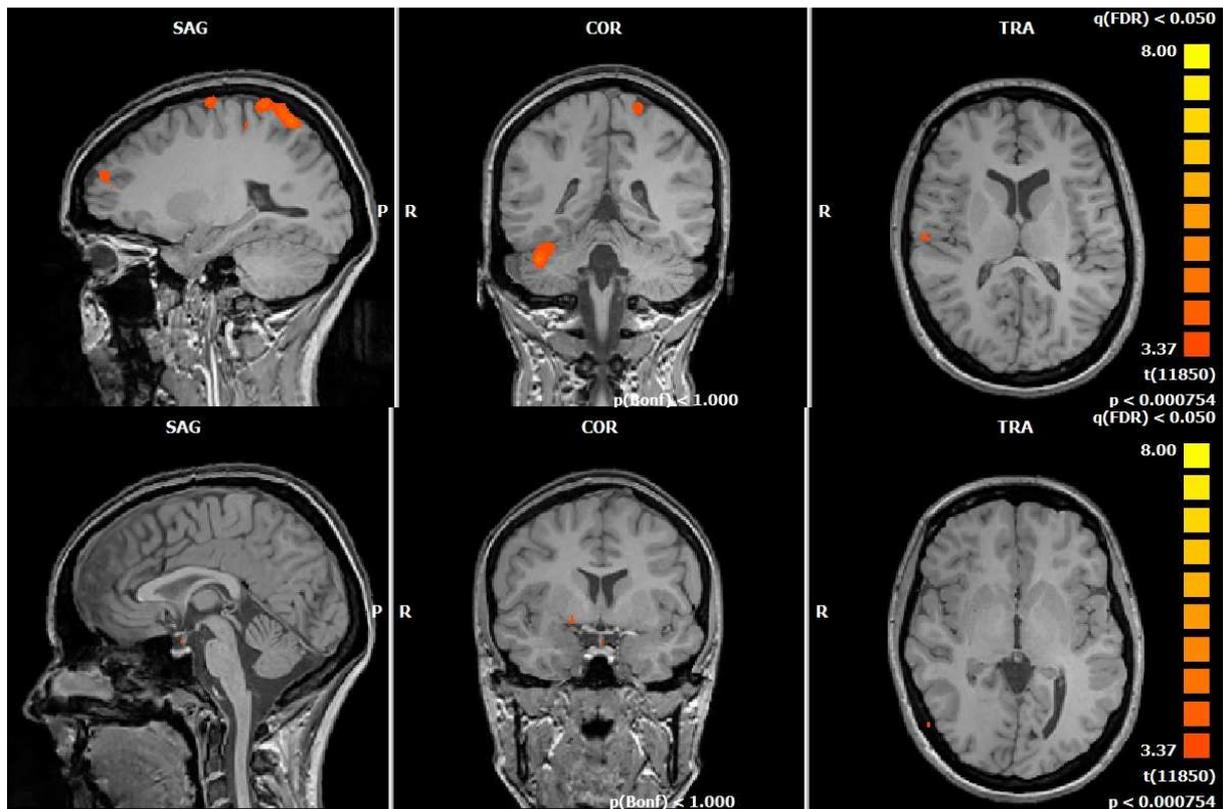


Abbildung 25 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker mit den Nicht-Panikern der Patienten mit PPV unter CCK-4. (Fixed Effects Analyse; $q(\text{FDR}) < 0,05$; $T: 3,37 - 8,0$; Talairach Koordinaten: untere Zeile $x = 0, y = 0, z = 0$; obere Zeile $x = -24, y = -40, z = 12$).

4.4.2.4 VERGLEICH DER PANIKER VS NICHT-PANIKER DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN

Die gesunden Paniker zeigten signifikant erhöhte BOLD-Reaktionen im Vergleich zu gesunden Nicht-Panikern u. a. im linken Gyrus parahippocampalis/Amygdala, im linken Precuneus (BA 5/7) und im rechten Cuneus (BA 18), in der linken und rechten Insula/Gyrus temporalis superior (BA 13/22) sowie linken Gyrus fusiformis (BA 36/37; siehe Tabelle 17).

| | | | Talairach Koordinaten Center of Mass | | | Cluster Size | T-Wert | |
|---|-------|----------|---|-----|-----|-----------------|--------|------|
| Hirnregion | Seite | BA | x | y | z | | Ø | Max. |
| Frontallappen | | | | | | | | |
| Gyrus cinguli | R | 24/32 | 12 | 0 | 44 | 547 | 3,04 | 3,58 |
| Gyrus präzentralis Gyrus frontalis medialis | L | 6 | -22 | -18 | 52 | 1116 | 3,21 | 3,88 |
| Insula Clastrum | R | 13 | 36 | -17 | 8 | 873 | 3,08 | 3,68 |
| Gyrus frontalis inferior | R | 45/47 | 42 | 26 | 0 | 12401 | 3,26 | 4,67 |
| | R | 45 | -48 | -23 | 6 | 8467 | 3,30 | 4,46 |
| Parietallappen | | | | | | | | |
| Precuneus Lobulus paracentralis | L | 5/7 | -3 | -35 | 49 | 33889 | 3,52 | 5,00 |
| Gyrus parahippocampalis Amygdala (Uncus) | R | 34 | 23 | -5 | -16 | 7 | 2,87 | 2,95 |
| | L | 28 | -27 | -1 | -24 | 1995 | 3,20 | 4,13 |
| Gyrus postzentralis Lobulus parietalis inferior | L | 1/2/3/40 | -47 | -28 | 48 | 807 | 3,24 | 3,98 |
| Occipitallappen | | | | | | | | |
| Cuneus Occipitallappen | R | 18 | 20 | -75 | 16 | 4847 | 3,24 | 4,31 |
| Gyrus occipitalis medialis Gyrus temporalis medialis | L | 19/37/39 | -45 | -74 | 14 | 132 | 2,90 | 3,09 |
| Temporallappen | | | | | | | | |
| Hippocampus | L | | -28 | -25 | -11 | 709 | 3,05 | 3,59 |
| Gyrus temporalis medialis und superior | L | 21 | -55 | 9 | -22 | 619 | 3,56 | 4,95 |
| | L | 38/20 | -33 | 2 | -38 | 238 | 3,13 | 3,80 |
| Gyrus fusiformis | R | 11 | 42 | -52 | -15 | 51 | 2,95 | 3,15 |
| Gyrus temporalis superior | L | 22 | -58 | -51 | 19 | 1641 | 3,09 | 3,55 |
| Gyrus temporalis superior Insula Caudatus | R | 13/22 | 42 | -26 | -0 | 12025 | 3,26 | 4,67 |
| Gyrus temporalis superior und transversis Insula | L | 13/22/41 | -48 | -23 | 6 | 8660 | 3,31 | 4,46 |
| Gyrus fusiformis Gyrus parahippocampalis | L | 36/37 | -30 | -35 | -9 | 3008 | 3,15 | 4,09 |
| Kleinhirn | | | | | | | | |
| | R | | 20 | -63 | -13 | 3549 | 3,16 | 3,89 |

Tabelle 17 Hirnregionen in denen während der durch CCK-4 induzierten Angst (vs. Arousal danach), erhöhte BOLD-Reaktionen aufgezeichnet wurden (HC Paniker vs. HC Nicht-Paniker). Abkürzungen: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø: durchschnittlicher T-Wert; max.: maximaler T-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel. . (Fixed effects Analyse; q(FDR) < 0,05, p < 0,002).

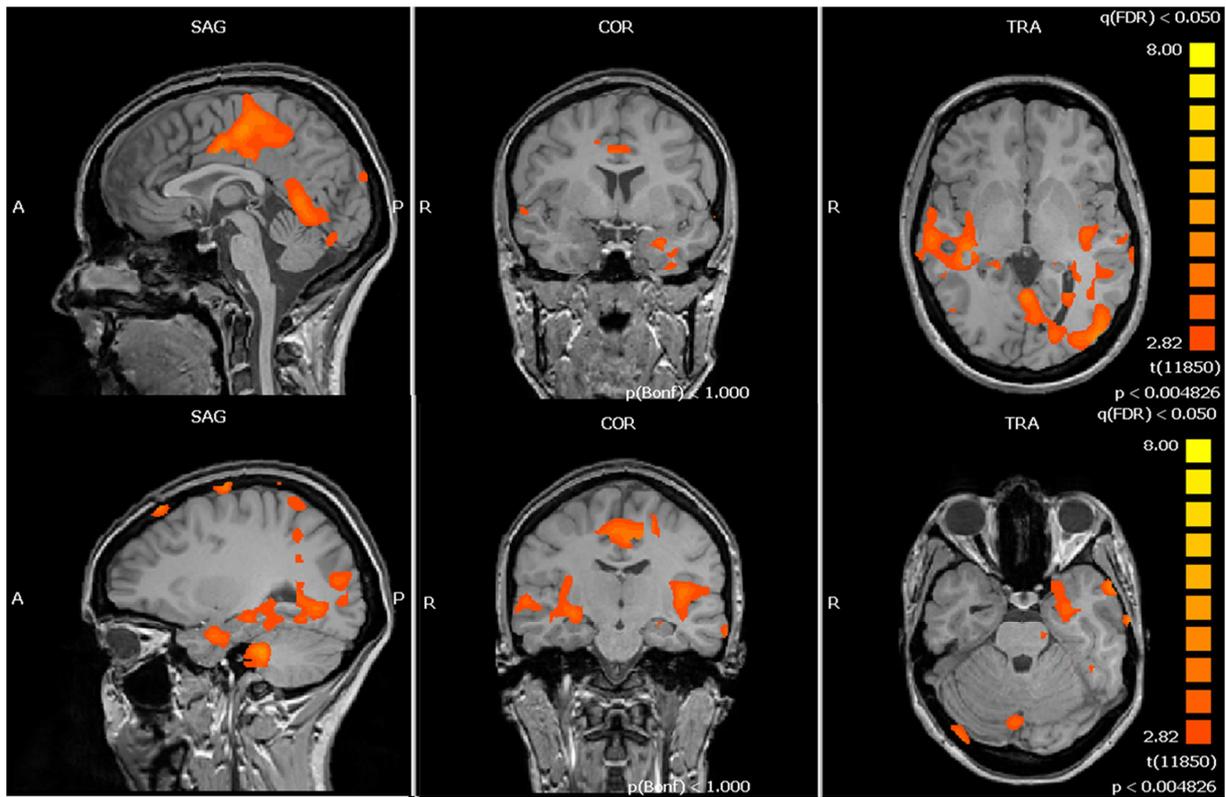


Abbildung 26 Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der Paniker und der Nicht-Paniker bei gesunden Kontrollprobanden unter CCK-4. (Fixed Effects Analyse; $q(\text{FDR}) < 0,05$, $p < 0,002$. Obere Zeile $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$, untere Zeile $x = -21$, $y = -16$, $z = -23$).

4.5 ROI-ANALYSE

4.5.1 ERWARTUNGSANGST

Der Vergleich der Aktivierungen in den vordefinierten ROIs während der Erwartungsangst ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.5.2 CCK-4 INDUZIERTER ANGST

Der Vergleich der BOLD-Reaktionen zwischen PPV-Patienten und gesunden Kontrollprobanden in den vordefinierten Regionen bei CCK-4 induzierter Angst ergab signifikant größere Aktivierungen bei den Patienten im linken Parietallappen ($p = 0,026$), linken orbitofrontalen Kortex ($p = 0,049$), rechten Temporallappen ($p = 0,018$) und im linken Okzipitallappen ($p = 0,035$). Die Aktivierungen in weiteren Regionen unterschieden sich auf einem Trendniveau: orbitofrontaler Kortex rechts ($p = 0,069$); Okzipitallappen rechts ($p = 0,066$); Amygdala ($p = 0,058$) und dorsolateraler präfrontaler Kortex links ($p = 0,091$). Bei den Aktivierungen in den verbleibenden Regions of Interest zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in Bezug auf PSS Werte der prä- und post-Messung zwischen Patienten, die eine höhere Amygdala-Aktivierung (Mediansplit > 94 aktivierte Voxel) und denen, die niedrigere oder keine Amygdala-Aktivierung (≤ 94 aktivierte Voxel) gezeigt haben. Ebenso war der Unterschied bei Kontrollprobanden nicht signifikant.

4.6 VERGLEICH DER NEURONALEN AKTIVITÄT MIT NEUROPHYSIOLOGISCHEN INFORMATIONEN

4.6.1 KORRELATION DER FMRT-DATEN MIT DEN NEUROPHYSIOLOGISCHEN DATEN

4.6.1.1 ERWARTUNGSANGST

Die Anzahl der aktivierten Voxel während der Erwartungsangst korrelierte bei den Kontrollprobanden und bei den Patienten nicht mit der Herzfrequenz oder Atemfrequenz.

4.6.1.2 CCK-4 INDUZIERTE ANGST

GESUNDE KONTROLLPROBANDEN

Atemfrequenz

Die ROI-Aktivierungen bei den gesunden Kontrollprobanden im linken orbitofrontalen Kortex (KK = -0.563 ; $p = 0,029$), Nucleus caudatus (KK = -0.552 ; $p = 0,033$), Putamen (KK = -0.561 ; $p = 0,03$) und Thalamus (KK = -0.638 ; $p = 0,01$) korrelierten negativ mit der Atemfrequenz bei Injektion (AF 0; alle Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau siehe Tab. 18). Die Atemfrequenz nach einer Minute (AF 1) korrelierte positiv mit der Aktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (KK = 0.644 ; $p = 0,010$) sowie mit dem sowohl linken (KK = 0.619 ; $p = 0,014$) als auch dem rechten Parietallappen (KK = 0.633 ; $p = 0,011$). Es zeigte sich weiterhin ein Zusammenhang zwischen Atemfrequenz zwei Minuten nach der Gabe von CCK-4 (AF 2) und den Reaktionen im ventralen ACC (KK = 0.516 ; $p = 0,049$), rechten Okzipitallappen (KK = 0.593 ; $p = 0,02$) sowie dem rechten Parietallappen (KK = 0.521 ; $p = 0,046$).

Herzfrequenz

Die Aktivierungen im rechten Okzipitallappen, Amygdala und Hippocampus korrelierten positiv mit der Herzfrequenz (siehe Tabelle 18). Die Amygdala korrelierte zudem positiv mit der Atemfrequenz 2 (KK = 0.581 ; $p = 0,023$). Weitere Korrelationen zwischen Herzfrequenz und neuronalen Aktivierungen zeigten sich z. B. im rechten orbitofrontalen Kortex (HF1: KK = 0.522 ; $p = 0,046$) sowie im ventralen anterioren cingulären Kortex (KK = 0.723 ; $p = 0,002$).

PATIENTEN MIT PHOBISCHEM SCHWANKSCHWINDEL

Während der durch CCK-4 induzierten Angst zeigten sich bei Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Aktivierung links subkortikal und der Herzfrequenz während Injektion (KK = 0.745 ; $p = 0,001$). Zudem war die Atemfrequenz eine Minute nach der Injektion (HF1) assoziiert mit Blutflussveränderungen im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (KK = 0.516 ; $p = 0,049$). Ebenso war bei den Patienten die Atemfrequenz drei Minuten nach

der Injektion assoziiert mit Aktivierungen im linken Parietallappen (KK = .614; $p = 0,015$), rechten Temporallappen (KK = .714; $p = 0,003$), Caudatus (KK = .557, $p = 0,031$) und Hippocampus (KK = .547; $p = 0,035$).

| | | Korrelationskoeffizient (Pearson) | p-Wert |
|-------------------------|----------------------|--------------------------------------|--------|
| AF0 | Orbitofrontal links | -0,563 | 0,029 |
| | Nucleus caudatus | -0,552 | 0,033 |
| | Putamen | -0,561 | 0,030 |
| | Thalamus | -0,638 | 0,010 |
| AF1 | Parietal links | 0,619 | 0,014 |
| | Parietal rechts | 0,633 | 0,011 |
| | DLPFC links | 0,644 | 0,010 |
| AF2 | Parietal rechts | 0,521 | 0,046 |
| | Okzipital rechts | 0,593 | 0,020 |
| | Ventraler ACC | 0,516 | 0,049 |
| HF Anfang | Ventraler ACC | 0,673 | 0,006 |
| | Orbitofrontal rechts | 0,615 | 0,015 |
| | Amygdala | 0,645 | 0,009 |
| HF1 | Orbitofrontal rechts | 0,571 | 0,026 |
| HF max | Ventraler ACC | 0,522 | 0,046 |
| Okzipital rechts | HF Anfang | 0,0704 | 0,003 |
| | HF1 | 0,533 | 0,041 |
| | HF2 | 0,653 | 0,008 |
| | HF3 | 0,622 | 0,013 |
| | HF4 | 0,692 | 0,004 |
| | HF5 | 0,566 | 0,028 |
| | HF max | 0,593 | 0,020 |
| Amygdala | HF Anfang | 0,645 | 0,009 |
| | HF2 | 0,624 | 0,013 |
| | HF3 | 0,559 | 0,030 |
| | HF4 | 0,635 | 0,011 |
| | HF5 | 0,519 | 0,047 |
| | HF max | 0,527 | 0,044 |
| | AF2 | 0,581 | 0,023 |
| Hippocampus | HF Anfang | 0,618 | 0,014 |
| | HF2 | 0,684 | 0,005 |
| | HF3 | 0,608 | 0,016 |
| | HF4 | 0,733 | 0,002 |
| | HF5 | 0,555 | 0,032 |
| | HF max | 0,531 | 0,042 |

Tabelle 18 Signifikante Korrelationen zwischen Herz- und Atemfrequenz und den Aktivierungen in den ROIs bei gesunden Kontrollprobanden (HC) während der Wirkung von CCK-4.

4.7 KORRELATION DER FMRT-DATEN MIT DEN FRAGEBÖGEN

4.7.1 ERWARTUNGSANGST

4.7.1.1 GESUNDE KONTROLLPROBANDEN

In manchen der untersuchten Hirnregionen stand die Anzahl der aktivierten Voxel bei Gesunden im Zusammenhang mit verschiedenen Fragebögen (siehe Tab. 19), z. B. korrelierte STAI Trait u. a. mit den Aktivierungen im sowohl linken als auch rechten DLPFC (L: $KK = .782$; $p = 0,001$; R: $KK = .799$; $p = 0,001$), im Nucleus caudatus ($KK = .779$; $p = 0,001$) und Putamen ($KK = .668$; $p = 0,009$).

| | | Korrelationskoeffizient (Pearson) | Signifikanz Niveau |
|----------------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------|
| STAI Trait | Medial frontal | 0,722 | 0,004 |
| | DLPFC rechts | 0,799 | 0,001 |
| | DLPFC links | 0,782 | 0,001 |
| | Parietal links | 0,794 | 0,001 |
| | Nucleus caudatus | 0,779 | 0,001 |
| | Putamen | 0,668 | 0,009 |
| ASI | DLPFC rechts | 0,534 | 0,041 |
| | DLPFC links | 0,516 | 0,049 |
| | Parietal links | 0,520 | 0,047 |
| BDI | Parietal links | 0,587 | 0,027 |
| PSS-post | Medial frontal | 0,554 | 0,032 |
| | DLPF rechts | 0,563 | 0,029 |
| | DLPF links | 0,571 | 0,026 |
| | Parietal links | 0,577 | 0,024 |
| | Nucleus caudatus | 0,578 | 0,024 |
| VSS-D | | | |
| Acute vertigo Severity | Amygdala | 0,689 | 0,005 |
| | Globus pallidus | 0,519 | 0,048 |
| Anxiety autonomic arousal | Parietal links | 0,773 | 0,001 |
| | Cuneus | 0,666 | 0,007 |
| | Nucleus caudatus | 0,752 | 0,001 |
| | Putamen | 0,808 | <0,001 |
| | Globus pallidus | 0,586 | 0,022 |
| | | | |
| Anxiety | Parietal links | 0,608 | 0,016 |
| | Cuneus | 0,595 | 0,019 |
| | Nucleus caudatus | 0,582 | 0,023 |
| | Putamen | 0,666 | 0,007 |
| | Globus pallidus | 0,535 | 0,040 |

Tabelle 19 Signifikante Korrelationen zwischen Fragebögen und den Aktivierungen in den ROIs bei gesunden Kontrollprobanden (HC) während der Erwartungsangst.

4.7.1.2 PATIENTEN MIT PHOBISCHEM SCHWANKSCHWINDEL

Während der Erwartungsangst gemessene BOLD-Reaktionen in der Amygdala korrelierten mit STAI State (KK = .738; $p = 0,002$) und STAI Trait (KK = .698; $p = 0,004$) und dem ASI-Index (KK = .584; $p = 0,022$). Die Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex korrelierten wiederum positiv mit dem BDI (KK = .566; $p = 0,028$). Der Gesamtwert der PSS-Skala (prä) korrelierte mit Blutflussveränderungen im Gyrus frontalis medialis (KK = .684; $p = 0,005$), linken (KK = .758; $p = 0,005$) und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (KK = .792; $p < 0,001$), beiden Parietallappen (L: KK = .691; $p = 0,004$; R: KK = .792; $p = 0,005$), Cuneus (KK = .733; $p = 0,002$), Amygdala (KK = .584; $p = 0,022$), Putamen (KK = .656; $p = 0,008$), Globus pallidus (KK = .633; $p = 0,011$) und Thalamus (KK = .760; $p = 0,001$).

4.7.2 CCK-4 INDUZIERTER ANGST

4.7.2.1 GESUNDE KONTROLLPROBANDEN

Die Anzahl der aktivierten Voxel nach CCK-4 Injektion korrelierte mit einer Mehrzahl der Fragebögen, z. B. korrelierten sowohl STAI State als STAI Trait mit Aktivierungen im rechten Okzipitallappen (State KK = .723; $p = 0,002$; Trait KK = .542; $p = 0,045$), Amygdala (State KK = .660; $p = 0,007$; Trait KK = .536; $p = 0,048$) und Hippocampus (State KK = .796; $p < 0,001$; Trait KK = .631; $p = 0,015$). Weiterhin korrelierte u. a. der PSS-prä mit Aktivierungen im Hippocampus (KK = .641; $p = 0,010$) und rechten Okzipitallappen (KK = .535; $p = 0,040$) (siehe Tab. 20).

4.7.2.2 PATIENTEN MIT PHOBISCHEM SCHWANKSCHWINDEL

Bei den Patienten korrelierte die Anzahl der aktivierten Voxel während der CCK-4 induzierten Angst in einer ganzen Reihe von ROIs mit den Ergebnissen der Fragebögen

(siehe Tab. 20). Beispielsweise korrelierte der BDI Wert u. a. mit der Anzahl der aktivierten Voxel im Hippocampus (KK = .685; p = 0,005), Thalamus (KK = .583; p = 0,023) sowie im Okzipitallappen (L: KK = .571; p = 0,026; R: KK = .639; p = 0,010). Der PSS Wert (prä) korrelierte mit Aktivierungen im rechten Parietallappen (KK = .592; p = 0,020) und im rechten Temporallappen (KK = .532; p = 0,041).

| | | Gesunde | | PPV | |
|----------------|---------------------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|
| | | Korrelationskoeffizient (Pearson) | p-Wert | Korrelationskoeffizient (Pearson) | p-Wert |
| STAI STATE | Parietal rechts | 0,540 | 0,038 | - | - |
| | Okzipital rechts | 0,723 | 0,002 | - | - |
| | Amygdala | 0,660 | 0,007 | - | - |
| | Thalamus | 0,605 | 0,017 | - | - |
| | Hippocampus | 0,796 | <0,001 | - | - |
| | | | | - | - |
| STAI TRAIT | Parietal links | 0,769 | 0,001 | - | - |
| | Parietal rechts | 0,722 | 0,004 | - | - |
| | Okzipital rechts | 0,542 | 0,045 | - | - |
| | Okzipital links | 0,553 | 0,040 | - | - |
| | DLPFCL | 0,784 | 0,001 | - | - |
| | Amygdala | 0,536 | 0,048 | - | - |
| | Hippocampus | 0,631 | 0,015 | - | - |
| | | | | | |
| HAMD | Ventraler ACC | 0,681 | 0,005 | - | - |
| | | | | | |
| HAMA | Ventraler ACC | 0,521 | 0,046 | - | - |
| | Parietal rechts | - | - | 0,629 | 0,012 |
| | | | | | |
| HAMA psychisch | Okzipital rechts | - | - | 0,564 | 0,029 |
| | | | | | |
| BDI | Orbitofrontal links | - | - | 0,515 | 0,049 |
| | Amygdala | 0,629 | 0,016 | | |
| | Thalamus | 0,588 | 0,027 | 0,583 | 0,023 |
| | Hippocampus | 0,706 | 0,005 | 0,685 | 0,005 |
| | Okzipital rechts | 0,633 | 0,015 | 0,639 | 0,010 |
| | Okzipital links | - | - | 0,571 | 0,026 |
| | Parietal links | - | - | 0,525 | 0,045 |

| | | | | | |
|------------------------|----------------------|-------|---------|--------|-------|
| | Parietal rechts | - | - | 0,536 | 0,039 |
| | Temporal rechts | - | - | 0,640 | 0,010 |
| | | | | | |
| BAI | Hippocampus | - | - | 0,518 | 0,048 |
| | Okzipital rechts | - | - | 0,728 | 0,002 |
| | Okzipital links | - | - | 0,587 | 0,021 |
| | | | | | |
| ASI | Okzipital links | 0,614 | 0,015 | - | - |
| | Okzipital rechts | - | - | 0,778 | 0,001 |
| | Hippocampus | 0,556 | 0,031 | - | - |
| | DLPFCL | 0,517 | 0,049 | - | - |
| | Parietal rechts | - | - | 0,665 | 0,010 |
| | | | | | |
| PSS-prä | Okzipital rechts | 0,535 | 0,040 | - | - |
| | Hippocampus | 0,641 | 0,010 | - | - |
| | Parietal rechts | - | - | 0,592 | 0,020 |
| | Temporal rechts | - | - | 0,532 | 0,041 |
| | | | | | |
| PSS-post | Parietal links | 0,549 | 0,034 | - | - |
| | DLPFCL | 0,575 | 0,025 | - | - |
| | | | | | |
| VSS-D | Orbitofrontal rechts | 0,752 | 0,001 | - | - |
| | Orbitofrontal links | 0,681 | 0,005 | - | - |
| | Okzipital rechts | 0,564 | 0,029 | 0,528 | 0,043 |
| | Nucleus caudatus | 0,679 | 0,004 | - | - |
| | Putamen | 0,634 | 0,011 | - | - |
| | Globus pallidus | 0,579 | 0,024 | - | - |
| | Thalamus | 0,745 | 0,001 | - | - |
| | Parietal rechts | - | - | 0,704 | 0,003 |
| | | | | | |
| Acute vertigo severity | Orbitofrontal rechts | 0,579 | 0,024 | - | - |
| | Orbitofrontal links | 0,819 | < 0,001 | - | - |
| | Temporal rechts | 0,568 | 0,027 | - | - |
| | Subkortikal links | 0,767 | 0,001 | -0,535 | 0,040 |
| | Okzipital rechst | 0,555 | 0,032 | - | - |
| | Nucleus | 0,900 | < 0,001 | - | - |

| | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|-------|---------|--------|-------|
| | caudatus | | | | |
| | Putamen | 0,828 | < 0,001 | - | - |
| | Globus pallidus | 0,838 | < 0,001 | - | - |
| | Thalamus | 0,818 | < 0,001 | - | - |
| | | | | | |
| Anxiety autonomic arousal | Parietal links | 0,776 | 0,001 | - | - |
| | Parietal rechts | 0,873 | < 0,001 | 0,778 | 0,001 |
| | Temporal rechts | 0,658 | 0,008 | - | - |
| | Okzipital rechts | 0,826 | < 0,001 | 0,717 | 0,003 |
| | DLPFC links | 0,764 | 0,001 | - | - |
| | Amygdala | 0,825 | < 0,001 | - | - |
| | Globus pallidus | 0,537 | 0,039 | - | - |
| | Thalamus | 0,658 | 0,008 | - | - |
| | Hippocampus | 0,902 | < 0,001 | - | - |
| | Subkortikal links | - | - | -0,535 | 0,040 |
| | | | | | |
| Somatisation healthy anxiety | Amygdala | 0,660 | 0,007 | - | - |
| | Thalamus | 0,540 | 0,038 | - | - |
| | Hippocampus | 0,754 | 0,001 | - | - |
| | Orbitofrontal rechts | 0,655 | 0,008 | - | - |
| | Okzipital rechts | 0,693 | 0,004 | 0,558 | 0,031 |
| | | | | | |
| Vertigo | Orbitofrontal links | 0,536 | 0,040 | - | - |
| | Nucleus caudatus | 0,681 | 0,005 | - | - |
| | Putamen | 0,845 | < 0,001 | - | - |
| | Globus pallidus | 0,798 | < 0,001 | - | - |
| | Thalamus | 0,741 | 0,002 | - | - |
| | Parietal rechts | - | - | 0,558 | 0,031 |
| | | | | | |
| Anxiety | Parietal links | 0,614 | 0,015 | - | - |
| | Parietal rechts | 0,744 | 0,001 | 0,699 | 0,004 |
| | Temporal rechts | 0,604 | 0,017 | - | - |
| | Okzipital rechts | 0,827 | < 0,001 | 0,700 | 0,004 |
| | DLPFC links | 0,598 | 0,018 | - | - |
| | Amygdala | 0,811 | < 0,001 | - | - |
| | Globus pallidus | 0,520 | 0,047 | - | - |
| | Thalamus | 0,653 | 0,008 | - | - |

| | | | | | |
|-------|-------------------|-------|---------|--------|-------|
| | Hippocampus | 0,902 | < 0,001 | - | - |
| | Subkortikal links | - | - | -0,531 | 0,042 |
| | | | | | |
| VHQ-D | Okzipital rechts | x | x | 0,626 | 0,017 |

Tabelle 20 Signifikante Korrelationen zwischen Fragebögen und den Aktivierungen in den ROIs bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und bei Patienten (PPV) während der durch CCK-4 induzierten Angst. (x) bedeutet, dass in der gesamten Gruppe kein Fragebogen ausgefüllt wurde.

5. DISKUSSION

Die Studie befasste sich mit der Frage, ob es Unterschiede zwischen Patienten mit phobischem Schwankschwindel und gesunden Probanden in den neuronalen Reaktionen auf Panikattacken, ausgelöst mittels CCK-4 Injektion, gibt. Im Fokus der Untersuchung lagen die neuronalen Veränderungen, die mittels fMRT untersucht worden sind. Zudem wurden die behavioralen und kardiovaskulären Eigenschaften und deren Veränderung während der Untersuchung beobachtet. Die Fähigkeit eine Angstattacke auszulösen und Anwendbarkeit der CCK-4 Provokation im MRT wurden bereits bei gesunden Probanden (Bradwejn, Koszycki et al. 1991a; Eser, Leicht et al. 2009) gezeigt. In der aktuellen Studie wurde diese Methode erstmals bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel angewendet.

Das Augenmerk der Studie lag dabei nicht nur auf der Analyse neurobiologischer Veränderungen, sondern auch in Bezug auf deren psychische Verfassung und Persönlichkeitsaspekte. Demzufolge füllten alle Teilnehmer eine Batterie an psychiatrisch-psychologischen Fragebögen aus. Die Patienten zeigten fast in allen Fragebögen höhere Depressions- und Angstwerte als die Kontrollprobanden, was die Ergebnisse der früheren Studien bestätigt haben (Best, Eckhardt-Henn et al. 2009). Eine Ausnahme unter den Angstfragebögen stellte der STAI Fragebogen dar, dieser zeigte, dass sich die Patienten von den Probanden bezüglich der Ängstlichkeit als Grundeinstellung (STAI Trait) nicht signifikant voneinander unterscheiden. Ein Trend war bei den Patienten in der akuten Ängstlichkeit (STAI State) vor der Untersuchung jedoch zu beobachten. Die Persönlichkeitsmerkmale (NEO-FFI) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Des Weiteren standen die Persönlichkeitsmerkmale auch nicht im Zusammenhang mit den neuronalen Reaktionen bei Erwartungsangst sowie bei CCK-4 ausgelöster Angst. Die Patienten erzielten bei den Fragebögen zur Erfassung der Schwindelsymptomatik, wie zu erwarten, signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollprobanden. Nicht nur die Schwindel-Subskalen waren bei PPV-Patienten signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollprobanden, sondern auch die Subskalen, die Angst, die autonomen Symptome und die Besorgnis um die eigene Gesundheit beschreiben. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten mit phobischem Schwankschwindel eine gewisse Ängstlichkeit und Fixation, was den Gesundheitszustand und die Körperreaktionen angeht, präsentieren. Befragt nach der Untersuchung, ob die unter CCK-4-Exposition erlebten, denen von der Erkrankung bekannten Symptomen ähneln würden, antworteten die meisten der Patienten, dass dies nicht so wäre. Es gelingt den Patienten also in diesem Fall subjektiv erlebte Wahrnehmungen durchaus zu differenzieren.

Wie schon in vorherigen Studien (Bradwejn, Koszycki et al. 1992; Koszycki, Zacharko et al. 1998; Eser, Schule et al. 2007; Eser, Leicht et al. 2009) führte die Injektion von CCK-4 bei allen Teilnehmern zu **kardiovaskulären Reaktionen**. Ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz und Atemfrequenz konnte in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Werte der Patienten waren fünf Minuten nach der Injektion signifikant höher als bei den Kontrollprobanden. Ein Trend zeigte sich auch bei der maximalen Herzfrequenzrate, der Herzfrequenzrate bei Injektion, eine Minute und drei Minuten danach. In Bezug auf die Atemfrequenz, war der Unterschied signifikant zum Zeitpunkt der Injektion und auf einem Trendniveau zwei Minuten nach der Injektion. Somit zeigt sich, dass CCK-4 bei allen Teilnehmern physiologische Reaktionen ausgelöst hat. Die höhere Herzfrequenz bei den Patienten fünf Minuten nach der Gabe der Substanz könnte als langsamere Habituation/Gewöhnung an den erlebten Stressor interpretiert werden, dies bedarf jedoch weiterer Klärung. Der Anstieg der Atemfrequenz bei der PPV-Gruppe unmittelbar bei Injektion könnte womöglich für eine sensiblere Reaktion auf die Paniksymptome sprechen. Möglicherweise liegt eine Tendenz vor, auf die physische Reaktion mehr Aufmerksamkeit zu lenken, diese genauer zu beobachten. Ferner wäre die Induktion einer leichten Hyperventilation denkbar.

Es ist nicht auszuschließen, dass bestimmte Eigenschaften oder psychologische Komponenten dazu führen, dass manche Menschen übermäßige Angstreaktionen auf somatische Empfindungen zeigen, da sie einen schlimmen Ausgang der Situation, wie z. B. den Verlust von Kontrolle oder den Tod erwarten (Rapee 1995). Dennoch kann – wie manche Studien zeigten – diese Art der Sensibilität nicht als Prädiktor für die Panikreaktion bei CCK-4 Experimenten, zumindest nicht bei gesunden Kontrollprobanden, verwendet werden (Koszycki und Cox 1993; Eser, Schule et al. 2007). Weiterhin wird diskutiert, dass CCK ohnehin in respiratorischen und kardiovaskulären Prozessen involviert ist, da CCK im Nucleus des Tractus solitarius im Hirnstamm vertreten ist (Denavit-Saubie, Hurle et al. 1985).

Die Gabe von CCK-4 führte zudem, wie ebenfalls bereits in Vorstudien berichtet, zu **subjektiv erlebten Angstgefühlen (Paniksymptomen)** (Bradwejn, Koszycki et al. 1991b; Koszycki, Zacharko et al. 1998; Eser, Leicht et al. 2009). Die subjektiven Symptome der erlebten Angst zeigten, dass PPV-Patienten signifikant mehr Angst vor der Untersuchung (PSS-prä) erlebt haben als die gesunden Kontrollprobanden. Auch die Vielfalt der durch Patienten angegebenen Symptome imponierte im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Die Kontrollgruppe gab vor der Untersuchung typische Angstsymptome (wie: Ängstlichkeit, Unruhe, Herzrasen) an, während die Patienten zusätzlich über viele somatische Symptome klagten (z. B. Schwitzen und Übelkeit). Zudem gaben die Patienten an, vor der Untersuchung das Gefühl zu haben das Gleichgewicht zu verlieren und dass sich die Dinge drehen würden sowie Schwindel zu empfinden, welche gesunde Kontrollprobanden hingegen nicht angegeben haben. Nach der Untersuchung mit der CCK-4 ergab die Befragung, dass beide Gruppen während der fMRT/CCK-4-Untersuchung ähnliche Angstsymptome erlebt haben, die sich nicht signifikant voneinander unterscheiden haben.

Die Ergebnisse weisen möglicherweise darauf hin, dass Patienten mit PPV deutlich ängstlicher auf die anstehende Untersuchung reagierten. Dies könnte auf Erwartungsangst, die u. a. bei Patienten mit Angststörungen (Angst vor der Angst) bekannt ist, hinweisen. Die Patienten lenken ihre Aufmerksamkeit auf die Veränderungen, die in ihrem Körper stattfinden und nehmen sie dadurch vermehrt wahr, zudem entstehen dabei Kognitionen, die jene Veränderungen als bedrohlicher bewerten oder einstufen. Weiterhin entsteht

dadurch ein Teufelskreis der Angst: die Bedrohung führt zu verstärkter Angst, diese zu erhöhter Beobachtung der Symptome, welche wiederum zu deren Anstieg/Verstärkung führt. Dieser Kreis ist z. B. bei Patienten, die unter Panikstörung leiden, bekannt. Die subjektive Wirkung von CCK-4 (PSS-post) scheint wiederum jedoch bei allen Teilnehmern ähnlich zu sein, was darauf hindeuten könnte, dass die Patienten durchaus in der Lage sind, objektiv messbare Symptome der Provokation als solche wahrzunehmen. In ihrer Wahrnehmung unterscheiden sie sich somit nicht von den Kontrollprobanden.

Die **Erwartungsangst** scheint eine wichtige Rolle bei den Patienten mit phobischem Schwankschwindel zu spielen. So zeigten die Patienten während der Erwartungsangst im Vergleich zu Kontrollprobanden erhöhte **hämodynamische Reaktionen**, vor allem in den Hirnregionen des limbischen Systems, die mit der Emotionsverarbeitung im Zusammenhang stehen, wie z. B. Insula (BA 13/47) und linke Amygdala. Studien zeigen, dass Aktivierungen in der rechten Insula bei Erwartung von neutralen sowie aversiven Stimuli zu finden sind. Aversive Stimuli hingegen aktivieren die Amygdala beidseits (Carlson, Greenberg et al. 2011).

Die ausgeprägten Aktivierungen im Gyrus postzentralis (somatosensorischer Kortex) und Gyrus präzentralis (motorischer Kortex) von Patienten während der Erwartungsangst sind mit den Ergebnissen der Studie von Straube und Kollegen (2009) vereinbar. Diese zeigte, dass starke Bedrohung positiv mit Aktivierungen u. a. im somatosensorischen und motorischen Kortex korreliert (Straube, Schmidt et al. 2009).

Zudem wurden während der Erwartungsangst posteriore Hirnregionen, die für die einfache visuelle Verarbeitung zuständig sind, wie Gyrus occipitalis medialis (BA 18) und Cuneus (BA 17) aktiviert. Diese Regionen wurden auch mit inhibitorischer Kontrolle bei bipolaren Patienten sowie bei pathologischen Spielern in Zusammenhang gebracht (Crockford, Goodyear et al. 2005; Haldane, Cunningham et al. 2008) aber auch mit dem primären und sekundären visuellen Kortex (BA 17/BA 18). Zudem wurden Aktivierungen in frontalen (Gyrus frontalis inferior (BA 13) – also im insularen Kortex) und temporalen Bereichen (Gyrus temporalis medialis und superior (BA 21/38)) beobachtet. Dem linken Teil des Brodmanns-Areals 38 wird eine Verbindung mit der semantischen Selbstdarstellung nachgesagt. Auch Aktivierungen im linken Putamen und Globus pallidus wurden verzeichnet.

Den subkortikalen Regionen, wie dem Putamen, wird die Regulation von Bewegung und eine Beteiligung an Lernprozessen zugeschrieben (Packard und Knowlton 2002). Es wird angenommen, dass das Putamen wesentlich an der Neuromodulation von Bewegungsefferenzen beteiligt ist (Crutcher und DeLong 1984; DeLong, Alexander et al. 1984). Zudem nimmt es bei Planung von Motorik, sowie bei dem Erlernen der motorischen Sequenzen und Durchführung von motorischen Antworten auf emotionale Situationen (Badgaiyan, Fischman et al. 2007; Badgaiyan 2010) teil. Hiermit entsteht die Frage, ob womöglich die Patienten mit phobischem Schwankschwindel in potentiell für sie bedrohlichen Situationen eine übermäßige Kontrolle der motorischen Reaktion ausüben, welche auch zu einem erhöhten Muskeltonus führt, der wiederum Veränderungen in der Haltung bewirkt. Weiterhin würden die Patienten vielleicht diese Handlungsveränderungen als subjektive Stand- und Gangunsicherheit empfinden, welche als subjektive Instabilität in Studien mit Hilfe von Posturographie nachgewiesen wurden (Krafczyk, Schlamp et al. 1999). Dabei zeigte sich, dass bei PPV-Patienten eine dysfunktionale Standkontrollstrategie nachgewiesen werden kann (Krafczyk, Tietze et al. 2006; Schniepp, Wuehr et al. 2013).

Die **ROI-Analysen der vordefinierten Regionen** zeigten während der Erwartungsangst keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Probanden. Zugleich korrelierten die physiologischen Reaktionen nicht mit den neuronalen Reaktionen bei beiden Gruppen. Dahingegen zeigten sich signifikante **Korrelationen** zwischen den verschiedenen Fragebögen und neuronalen Aktivierungen bei den untersuchten Probanden beider Gruppen unter Erwartungsangst. Hervorzuheben ist, dass bei den Patienten eine signifikant positive Korrelation zwischen Angstfragebögen (STAI State und Trait, sowie ASI) und der Amygdala zu finden war. Diese Resultate sind mit denen aus der Studie von Carlson und Kollegen (2011) vergleichbar, in welcher die allgemeine Ängstlichkeit der Probanden (STAIT Trait) mit Insula und Amygdala korrelierte. Weiterhin konnte bei Patienten mit PPV ein positiver Zusammenhang zwischen PSS-prä-Wert und Hirnregionen wie: dorsolateraler präfrontaler Kortex, Cuneus, Amygdala, Putamen, Globus pallidus und Thalamus, nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang war bei den Kontrollprobanden nicht zu beobachten. Somit könnte man sagen, dass bei Patienten mit PPV vor allem die Erwartung einer unangenehmen Situation mit erhöhten neuronalen Reaktionen in Zusammenhang steht.

Bei Patienten mit PPV führte die **Injektion von CCK-4** zu stärkeren BOLD-Aktivierungen als bei den gesunden Kontrollprobanden. Diese Aktivierungen fanden sich grundsätzlich in den angstnetzwerktypischen Regionen (u. a.: ACC, Insula, Hippocampus, linke sowie rechte Amygdala usw.). Neuronale Veränderungen in den Hirnregionen werden auch bei Patienten mit Panikstörung, welche ein dysfunktionales Angstnetzwerk präsentieren, beobachtet (Gorman, Kent et al. 2000; De Carvalho, Dias et al. 2010). Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten PPV-Patienten ferner verstärkte Aktivierungen in den Regionen, die bereits bei der Erwartungsangst beschrieben wurden (u. a. Gyrus frontalis medialis, inferior und superior, Kleinhirn, Cuneus und Putamen). In einer Studie von Pfeleiderer et al. (2007) zeigten Probanden während einer Panikattacke im fMRT erhöhte Aktivierungen in der rechten Amygdala und im rechten Putamen sowie im rechten Gyrus parahippocampalis, welche bei unseren Patienten nach CCK-4 Gabe auch zu sehen waren. In einer weiteren Studie zeigte sich eine erhöhte Aufnahme von Glukose bei Patienten mit Panikstörung in der Amygdala beidseits, Hippocampus, Thalamus und Kleinhirn im Vergleich zu Kontrollprobanden (Sakai, Kumano et al. 2005).

Weil die Amygdala eine wichtige Rolle in den neuronalen Netzwerken der Panikstörung spielt (Gorman, Kent et al. 2000) entstand die Frage, ob sie auch bei den Patienten mit phobischem Schwankschwindel ebenso eine Rolle spielen könnte. In der Studie von Eser und Kollegen (2009) konnten erhöhte Amygdala-Aktivierungen unter CCK-4 Wirkung im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Auch unsere Studie zeigte eine stärkere Aktivierung der Amygdala auf beiden Seiten (R>L). Der PSS-Wert hatte hingegen keinen Einfluss auf die neuronalen Reaktionen in der Amygdala, wenn man die PSS-Werte zwischen Patienten mit hoher und niedriger Amygdala-Aktivierung verglichen hat.

Weiterhin zeigte die ROI-Analyse, dass bei den Patienten mit PPV die Aktivierungen in der Amygdala tendenziell erhöht waren im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die Amygdala ist an der Induktion von Emotionen beteiligt (z. B. Damasio, Grabowski et al. 2000; Bystritsky, Pontillo et al. 2001). Auch die Beteiligung der Amygdala bei Lernprozessen wird diskutiert (Büchel, Morris et al. 1998; LaBar, Gatenby et al. 1998). Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse für Veränderungen bei der Verarbeitung angstassoziierter Informationen bei Patienten mit PPV, die unabhängig von der Ausprägung der Schwindel-

Symptomatik sind. Die ROI-Analyse zeigte weiterhin tendenzielle Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden nach der Gabe von CCK-4 in Hirnarealen, wie z. B. im orbitofrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, die mit der Panikstörung in Verbindung gebracht werden.

Eine strukturelle Untersuchung hat gezeigt, dass die relevanten Hirnregionen wie ACC, Gyrus temporalis medialis, rechte Insula, rechter Gyrus temporalis superior und Kleinhirn bei Patienten mit PPV eine Verminderung der grauen Substanz aufweisen (Wurthmann, Nägel et al. 2012). Wie die Autoren bemerken, können diese Veränderungen verschiedene Aspekte der Erkrankung darstellen. Manche der Regionen, in denen die graue Substanz reduziert war, sind involviert in die vestibulären und motorischen Prozesse, während die anderen für die Verbindung zwischen somatosensorischen und emotionalen Prozessen verantwortlich sind.

Insgesamt sind unsere Resultate vereinbar mit anderen PET- (Benkelfat, Bradwejn et al. 1995; Javanmard, Shlik et al. 1999) und fMRT-Studien (Schunck, Erb et al. 2006; Eser, Leicht et al. 2009), die bereits gezeigt haben, dass die Panikattacken, die durch CCK-4 ausgelöst werden, Aktivierungen in Hirnregionen aufweisen, in denen angstassoziierte Informationen verarbeitet werden, wie z. B. im ventralen anterioren cingulären Kortex, Precuneus, Okzipital-, Temporal- und Frontallappen sowie in subkortikalen Regionen, Hirnstamm und im Cerebellum (Schunck, Erb et al. 2006; Eser, Leicht et al. 2009).

Wie in vorherigen Studien wurde anhand der **PSS-Skala** ermittelt, wie viele der Teilnehmer als sogenannte Paniker, also solche die mit erhöhter Angst auf die Untersuchung mit CCK-4 reagierten, eingestuft werden können. In unserer Studie wurden 60 % der Patienten im Vergleich zu 47 % der gesunden Kontrollprobanden als Paniker identifiziert.

PPV-Paniker zeigten im Vergleich zu **gesunden Panikern** während Erwartungsangst signifikant stärkere Aktivierungen u. a. im Gyrus cinguli (BA 31), Insula, Gyrus parahippocampalis/Amygdala, Gyrus postzentralis (BA 40), Gyrus temporalis superior (BA 13/22), Cuneus, Hippocampus und Hirnstamm. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sogar die ängstlicheren der Kontrollprobanden weniger ausgeprägte Aktivierungen in den für die Emotionsentstehung und -verarbeitung zuständigen Regionen, präsentieren, als die der ängstlichen Patienten. PPV-Paniker, verglichen mit den PPV Nicht-Panikern, zeigten während

der Erwartungsangst stärkere Aktivierungen in dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (BA 8/9), der u. a. für die Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit zuständig ist und in Verbindung mit Unsicherheit bei Entscheidungen treffen: decision-conflicts (Volz, Schubotz et al. 2005) steht. Gleichzeitig mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex wurden Aktivierungen im ventralen (BA 24) und dorsalen (BA 32) anterioren cingulären Kortex beobachtet, die im Zusammenhang mit response conflicts gesehen wurden (Volz, Schubotz et al. 2005). Zudem wurden stärkere Aktivierungen in dem insulären Kortex, Hippocampus, ACC und der beidseitigen Amygdala beobachtet, die als Teil des „emotionalen Gehirns“ bekannt sind und für emotionale Prozesse verantwortlich sind (Gorman, Kent et al. 2000; Sakai, Kumano et al. 2005).

Weiterhin wurden bei dem Vergleich PPV-Paniker vs. gesunde Paniker **unter CCK-4** Bedingung erhöhte Aktivierungen im Gyrus temporalis inferior und medialis (BA 20/37), im Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus sowie im Nucleus lentiformis, Globus pallidus und im Kleinhirn beobachtet. Die BOLD-Reaktionen zeigen, dass Patienten mit PPV, die subjektiv mehr Angst erlebt haben, Aktivierungen in Basalganglien, die nicht zu typischen Angstnetzwerken gehören, zeigen. Dem Nucleus caudatus wird nachgesagt, dass er sich an exekutiven Funktionen beteiligt und eine Rolle in Entscheidungsfindungsprozessen hat (Grahn, Parkinson et al. 2009). Weiterhin sind Basalganglien an den motorischen Fähigkeiten wie Haltung, Koordinierung intendierter Bewegung, Bewegungsauswahl aber auch bei Inhibition unerwünschter Bewegung beteiligt (Badgaiyan, Fischman et al. 2007; Toxopeus, de Vries et al. 2007; Badgaiyan 2010; Chakravarthy, Joseph et al. 2010). In einer Arbeit von Damasio und Kollegen (2000) wird angenommen, dass Aktivierungen in den Regionen mit der Induktion und/oder Ausführung von Emotionen in Zusammenhang stehen.

Die Paniker bei den gesunden Kontrollprobanden zeigten nach Verabreichung von CCK-4 stärkere Aktivierungen im Vergleich zu gesunden Nicht-Panikern, vor allem in den frontalen Regionen, Insula und linken Precuneus. Vergleicht man PPV-Paniker mit PPV Nicht-Paniker, zeigten sich insgesamt deutlich weniger Aktivierungen und Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen. Der prägnanteste Unterschied war vor allem im linken und rechten Precuneus (BA 7) zu sehen. Diese Ergebnisse könnten auf die wichtige Rolle von Precuneus bei der Selbsteinschätzung des emotionalen Zustands hindeuten. Zusammenfassend kann

man sagen, dass Paniker sowohl bei Kontrollprobanden als auch bei Patienten stärkere Reaktionen im Precuneus zeigen, der u. a. mit reflektiertem Selbstbewusstsein (Precuneus beidseitig) (Kjaer, Nowak et al. 2002) sowie mit emotionaler Attribution des eigenen emotionalen Zustands (linker Precuneus; BA 7) (Ochsner, Knierim et al. 2004) in Verbindung gebracht wird. Die Frage, warum ausgerechnet bei den ängstlicheren Teilnehmern in beiden Gruppen der Precuneus stärker aktiviert wurde bleibt offen, wobei man davon ausgehen könnte, dass durch die Beteiligung des Precuneus diese ihren emotionalen Zustand besser einschätzen und reflektieren könnten. Eine dysfunktionale Hyperaktivierung in diesem Bereich könnte diskutiert werden und bedarf weiterer Klärung.

Vergleicht man die BOLD-Aktivierungen der Nicht-Paniker mit denen der Paniker in der Gruppe von PPV-Patienten, so zeigen sich geringere Unterschiede, als bei dem Vergleich der Aktivierungen von Panikern zu Nicht-Panikern in der Kontrollgruppe. Somit könnte man sagen, dass die höheren Werte in der PSS-Skala (post) bei den Kontrollprobanden mit einer stärkeren BOLD-Aktivierung einhergehen, während dies bei den PPV-Panikern nicht der Fall ist. Probanden, die ihre subjektiv erlebte Angst (gemessen mit PSS-post) als relativ hoch eingeschätzt hatten und aufgrund dessen als Paniker klassifiziert worden waren, zeigten nur geringfügig erhöhte neuronale Reaktionen im Vergleich zu den Nicht-Panikern. Dies könnte so interpretiert werden, dass die PPV-Patienten eine deutliche Diskrepanz zwischen der subjektiven Wahrnehmung der Symptome und den neurobiologischen Reaktionen zeigten. Was wiederum bedeuten könnte, dass sie eine erhöhte Sensibilisierung der Wahrnehmung und Fokussierung auf die Symptome aufweisen, die vielleicht somit auch die kleinsten Veränderungen im eigenen Befinden als viel stärker und bedeutsamer interpretieren, als diese objektiv erfasst werden könnten. Ferner können diese Resultate zu der Annahme führen, dass bei PPV-Patienten womöglich eine Dysfunktion in der Regulation von somatischen Symptomen unabhängig von der Selbstwahrnehmung der Patienten vorliegen könnte. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Patienten stärkere Aktivierungen nach der Gabe von CCK-4 aufweisen als die Kontrollprobanden, der Unterschied zwischen den PPV-Nicht-Panikern und den PPV-Panikern ist jedoch vergleichsweise gering. Die gesunden Paniker und PPV-Patienten (sowohl Paniker als auch Nicht-Paniker) scheinen in der Ausprägung ähnlich hohe neuronale Reaktionen zu präsentieren. Dies könnte

möglicherweise auf eine Ähnlichkeit der PPV-Patienten zu den ängstlicheren der gesunden Probanden hindeuten.

Betrachtet man die Korrelationen wird deutlich, dass die angstinduzierten neuronalen Aktivierungen bei den Patienten nur in wenigen Fällen mit Puls oder Atemfrequenz korrelierten, wohingegen gesunde Kontrollprobanden insgesamt signifikante Korrelationen zwischen Puls und den neuronalen Aktivierungen in den Hirnregionen wie Amygdala, Hippocampus, orbitofrontaler Kortex, ventraler ACC und Okzipitallappen zeigten. Geringer ausgeprägte Zusammenhänge bei PPV-Patienten zwischen neuronalen und den physiologischen Reaktionen könnten bedeuten, dass verstärkte neuronale BOLD-Reaktionen bei Patienten von nicht so ausgeprägten vegetativen Symptomen begleitet werden. Stärkere Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Parametern und Gesamtwerten der klinischen Items konnten bei den gesunden Probanden beobachtet werden - dies war bei den Patienten nicht der Fall. Zudem stimmten die von den Patienten gezeigten Reaktionen mit der subjektiv erlebten Angst nicht überein. Diese Erkenntnis könnte von großer Bedeutung für das psychotherapeutische Vorgehen bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel sein. Infolgedessen könnte man postulieren, dass die Verbesserung der Selbstwahrnehmung und Selbstregulation als Methode der Wahl bei der psychotherapeutischen Behandlung gesehen werden könnte.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit phobischem Schwankschwindel (PPV) gehören zur Gruppe von Patienten, die in Bezug auf die präsentierte Symptomatik und dem damit verbundenen Verhalten eine gewisse Ähnlichkeit mit den Angstpatienten aufweisen. Patienten mit phobischem Schwankschwindel zeigen häufig in Belastungssituationen, neben dem Leitsymptom Schwindel, ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten, nicht selten begleitet von vegetativen Symptomen und einem Gefühl der Angst. Ziel der vorliegenden Studie war es, die neurobiologischen Korrelate, die bei der Erkrankung vorliegen und die für diese Ähnlichkeit sprechen könnten, zu untersuchen. Die Untersuchung sollte potentiell zur weiteren Entwicklung einer optimalen pharmakologischen und psychotherapeutischen Therapie beitragen. Bei dieser Studie handelt es sich um die erste Studie, in der bei Patienten mit PPV Angst mit Hilfe von CCK-4 im Magnetresonanztomographen provoziert wurde.

Es wurde die Hypothese geprüft, dass diese spezifische Gruppe von Schwindelpatienten über ein sensibles Angstnetzwerk verfügt, welches dem von Patienten mit Angsterkrankung gleicht. Insgesamt zeigten Patienten mit phobischem Schwankschwindel unter beiden Bedingungen (CCK-4 und Erwartungsangst) im direkten Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden erhöhte BOLD-Aktivierungen in angstassoziierten Hirnregionen, z. B. denen, die bei Patienten mit Panikattacken besonders aktiv sind. Eines dieser Netzwerke dürfte dem von Gorman et al. (2000) beschriebenen Netzwerk von Menschen mit Panikattacken am nächsten sein. Dies würde bedeuten, dass Aktivierungen u. a. in Amygdala, Hippocampus, Insula, Thalamus, Hypothalamus, ACC und PCC sowie im (orbito-) frontalen Kortex und Cerebellum zu sehen sein müssten.

An der Studie nahmen 15 Patienten mit phobischem Schwankschwindel, sowie 15 gesunde Kontrollprobanden teil. Alle Teilnehmer erhielten eine Testbatterie, bestehend aus psychologisch-psychiatrischen Fragebögen zur Erfassung von Angst, Persönlichkeit, Depression und Schwindelsymptomatik. Anschließend nahmen sie an einer fMRT-Untersuchung teil. Bei dieser Untersuchung wurde die Herzrate und die Atemfrequenz erfasst. Weiterhin wurden während der fMRT-Messung (T_2 -gewichtete echoplanare Sequenz) bei allen Probanden angstassoziierte neuronale Reaktionen gemessen:

Erwartungsangst wurde hervorgerufen durch die Ankündigung einer kommenden CCK-4 Injektion, die vorab als angstauslösende Substanz beschrieben wurde. Die effektive Induktion von Angst erfolgte dann nach 2 Minuten durch Injektion von CCK-4, parallel wurden die assoziierten neuronalen Reaktionen gemessen. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe von Softwarepaketen SPSS und Brain Voyager mit zusätzlicher Anwendung der Independent Component Analyse und Region of Interest Analyse.

In unserer Studie konnten wir ausgeprägte BOLD-Reaktionen in frontalen Regionen, die für die Kognition und exekutive Funktionen von Bedeutung sind, nachweisen. Neben diesen fanden wir stärkere Aktivierungen im Okzipital- und Parietallappen, Kleinhirn, den Basalganglien und zudem in den Temporallappen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit phobischem Schwankschwindel nach CCK-4 Injektion erhöhte Reaktionen in Amygdala, ACC und Insula aufweisen, die u. a. mit emotionalen Prozessen und multisensorischer Wahrnehmung von Schwindel (Fasold, von Brevern et al. 2002) in Zusammenhang stehen. Die verstärkten Aktivierungen in der Amygdala passen zu dem State-of-the-Art Vorgang bei der Behandlung von PPV: wie bei Patienten mit Angststörungen (z. B. Panikattacken, Agoraphobie) werden, wie bereits nachgewiesen wurde (Gorman, Kent et al. 2000; Kircher, Arolt et al. 2013), Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und ein verhaltenstherapeutischer Ansatz empfohlen (Diener 2012).

Die Hypothese, dass Patienten mit phobischem Schwankschwindel deutlich höhere Angst und Depressionswerte aufzeigen, konnte ebenso bekräftigt werden. Man könnte daraus schließen, dass Patienten mit PPV eine gewisse und erhöhte Ängstlichkeit im Vergleich zu Kontrollprobanden verfügen und dass hohe Depressionswerte eventuell für eine verstärkte Belastung durch die Erkrankung sprechen könnten. Umgekehrt wäre denkbar, dass Personen, die depressive Verstimmung zeigen, für die Entwicklung des phobischen Schwankschwindels anfälliger sind.

Darüber hinaus zeigte sich, dass Patienten mit phobischem Schwankschwindel subjektiv mehr Angst vor der Untersuchung erlebt haben als die Kontrollprobanden, während nach der Untersuchung beide Gruppen die erlebte Angst auf gleichem Niveau eingestuft haben. Auffallend war der Zusammenhang zwischen der subjektiven Angst und den präsentierten BOLD-Reaktionen: Es scheint eine Diskrepanz zwischen der subjektiv erlebten und der durch

neuronale Reaktion zeigten Angst bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel zu geben. In unserer Studie zeigten also die Patienten ein Verhalten, das bei Patienten mit Angststörungen bekannt ist (u. a. Angst vor der Angst, Fixation auf die vegetativen Symptome).

Es könnte diskutiert werden, ob die beobachteten Veränderungen, zum Teil ein respirationsinduzierender Effekt des CCK-4 sein können, besonders in Regionen die eine hohe Anfälligkeit für dieses Artefakt zeigen wie im Okzipitallappen, welche bereits in manchen Publikationen hinterfragt wurde (Birn, Murphy et al. 2008; Birn, Smith et al. 2008).

In der vorliegenden Studie konnte die Durchführbarkeit dieses Paradigmas bestätigt und dessen Anwendbarkeit auf Patienten mit phobischem Schwankschwindel demonstriert werden. Zusammenfassend kann man bei den Patienten mit phobischem Schwankschwindel nach Gabe von CCK-4 und während der Erwartungsangst von einem dysfunktionalen, übersensibilisierten Angstnetzwerk sowie einer damit verbundenen Reaktion auf die angstausslösende Situation und dadurch folgenden Angstsymptomen, sprechen. Die im Allgemeinen dabei beobachteten erhöhten BOLD-Aktivierungen im limbischen System (vor allem in der Amygdala), könnten für die Nähe dieser Erkrankung zu den Angsterkrankungen, v. a. zu jenen, die unter Panikstörung leiden, sprechen. Dies würde bedeuten, dass eine entsprechende Therapie für diese Gruppe von Patienten, basierend auf Leitlinien und dementsprechenden Erkenntnissen aus Studien über Neuroanatomie der Angsterkrankungen und deren Therapiemöglichkeiten (Davidson und Irwin 1999; Gorman, Kent et al. 2000; Carvalho, Rozenthal et al. 2010; Schmid, Henningsen et al. 2011; Dengler, Selbmann et al. 2013; Dresler, Guhn et al. 2013) weiterentwickelt und in Betracht gezogen werden sollte.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Ackenheil, M., Stotz, G., Dietz-Bauer, R. und Vossen, A. (1999). "Deutsche Fassung des Mini-International Neuropsychiatric Interview." München: Psychiatrische Universitätsklinik München.
- Adolphs, R. (2003). *Physiologie und Anatomie der Emotionen*. In: Neuropsychologie. Karnath, H.-O. und Thier, P., (Hrsgg). Berlin Heidelberg, Springer: 569-580.
- Aggleton, J. P. (1992). *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. New York, NY, US: Wiley-Liss.
- Allen, J. und Allen, C. (1974). "Role of the amygdaloid complexes in the stress-induced release of ACTH in the rat." Neuroendocrinology, **15**(3-4): 220-230.
- Andersson, G., Asmundson, G. J., Denev, J., Nilsson, J. und Larsen, H. C. (2006). "A controlled trial of cognitive-behavior therapy combined with vestibular rehabilitation in the treatment of dizziness." Behav Res Ther, **44**(9): 1265-1273.
- Badgaiyan, R. D. (2010). "Dopamine is released in the striatum during human emotional processing." Neuroreport, **21**(18): 1172.
- Badgaiyan, R. D., Fischman, A. J. und Alpert, N. M. (2007). "Striatal dopamine release in sequential learning." Neuroimage, **38**(3): 549-556.
- Balaban, C. D. und Thayer, J. F. (2001). "Neurological bases for balance-anxiety links." J Anxiety Disord, **15**(1-2): 53-79.
- Bard, P. (1934). "On emotional expression after decortication with some remarks on certain theoretical views: Part II." Psychological Review, **41**(5): 424-449.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. und Steer, R. A. (1988). "An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties." Journal of consulting and clinical psychology, **56**(6): 893.
- Beck, A. T. und Steer, R. A. (1990). *Manual for the Beck anxiety inventory*, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Ward, C. und Mendelson, M. (1961). "Beck depression inventory (BDI)." Arch Gen Psychiatry, **4**(6): 561-571.
- Beidel, D. C. und Horak, F. B. (2001). "Behavior therapy for vestibular rehabilitation." J Anxiety Disord, **15**(1-2): 121-130.
- Benkelfat, C., Bradwejn, J., Meyer, E., Ellenbogen, M., Milot, S., Gjedde, A. und Evans, A. (1995). "Functional neuroanatomy of CCK4-induced anxiety in normal healthy volunteers." Am J Psychiatry, **152**(8): 1180-1184.
- Bense, S., Linn, M. und Strupp, M. (2010). "Wie viel Bildgebung braucht der Schwindelpatient?" Nervenheilkunde, **10**: 619-627.
- Best, C., Eckhardt-Henn, A., Tschan, R. und Dieterich, M. (2009). "Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. Results of a prospective longitudinal study over one year." J Neurol, **256**(1): 58-65.
- Best, C., Tschan, R., Eckhardt-Henn, A. und Dieterich, M. (2009). "Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder?" Neuroscience, **164**(4): 1579-1587.

- Birn, R. M., Murphy, K. und Bandettini, P. A. (2008). "The effect of respiration variations on independent component analysis results of resting state functional connectivity." Human Brain Mapping, **29**(7): 740-750.
- Birn, R. M., Smith, M. A., Jones, T. B. und Bandettini, P. A. (2008). "The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration." Neuroimage, **40**(2): 644-654.
- Bourin, M., Bradwejn, J., Vasar, E. und Palmour, R. (1993). "CCK provocation as a research tool in panic disorder." European Neuropsychopharmacology, **3**(3): 253-256.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., Annable, L., Couetoux du Tertre, A., Reines, S. und Karknias, C. (1992). "A dose-ranging study of the behavioral and cardiovascular effects of CCK-tetrapeptide in panic disorder." Biol Psychiatry, **32**(10): 903-912.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. und Bourin, M. (1991a). "Dose ranging study of the effects of cholecystokinin in healthy volunteers." J Psychiatry Neurosci, **16**(2): 91-95.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. und Meterissian, G. (1990). "Cholecystokinin-tetrapeptide induces panic attacks in patients with panic disorder." Can J Psychiatry, **35**(1): 83-85.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., Paradis, M., Reece, P., Hinton, J. und Sedman, A. (1995). "Effect of CI-988 on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic symptoms in healthy volunteers." Biological Psychiatry, **38**(11): 742-746.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. und Shriqui, C. (1991b). "Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings." Arch Gen Psychiatry, **48**(7): 603-610.
- Brandt, T. (1991). Vertigo: its multisensory syndromes: Springer.
- Brandt, T. (1996). "Phobic postural vertigo." Neurology, **46**(6): 1515-1519.
- Brandt, T. und Dieterich, M. (1986). "Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom?" Munch Med Wschr, **128**: 247-250.
- Brandt, T., Dieterich, M. und Strupp, M. (2013). Somatoforme Schwindelsyndrome. In: Vertigo – Leitsymptom Schwindel, Springer Berlin Heidelberg: 109-118.
- Brandt, T., Huppert, D. und Dieterich, M. (1994). "Phobic postural vertigo: a first follow-up." J Neurol, **241**(4): 191-195.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R. J. und Friston, K. J. (1998). "Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study." Neuron, **20**(5): 947-957.
- Bush, G., Luu, P. und Posner, M. I. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends Cogn Sci, **4**(6): 215-222.
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F. W., Craske, M. G. und Bookheimer, S. Y. (2001). "Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure." Neuroreport, **12**(18): 3953-3957.
- Cannon, W. B. (1927). "The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory." The American journal of psychology, **39**(1/4): 106-124.
- Cannon, W. B. (1931). "Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion." Psychological Review, **38**(4): 281-295.

- Carlson, J. M., Greenberg, T., Rubin, D. und Mujica-Parodi, L. R. (2011). "Feeling anxious: anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation." Social cognitive and affective neuroscience, **6**(1): 74-81.
- Carvalho, M. R. d., Rozenthal, M. und Nardi, A. E. (2010). "The fear circuitry in panic disorder and its modulation by cognitive-behaviour therapy interventions." The World Journal of Biological Psychiatry, **11**(2-2): 188-198.
- Chakravarthy, V. S., Joseph, D. und Bapi, R. S. (2010). "What do the basal ganglia do? A modeling perspective." Biol Cybern, **103**(3): 237-253.
- Chua, P., Krams, M., Toni, I., Passingham, R. und Dolan, R. (1999). "A functional anatomy of anticipatory anxiety." Neuroimage, **9**(6 Pt 1): 563-571.
- Costa, P. T. und McCrae, R. R. (1992). Revised neo personality inventory (neo pi-r) and neo five-factor inventory (neo-ffi): Psychological Assessment Resources Odessa, FL.
- Crawley, J. N. und Corwin, R. L. (1994). "Biological actions of cholecystokinin." Peptides, **15**(4): 731-755.
- Crockford, D. N., Goodyear, B., Edwards, J., Quickfall, J. und el-Guebaly, N. (2005). "Cue-induced brain activity in pathological gamblers." Biol Psychiatry, **58**(10): 787-795.
- Crutcher, M. D. und DeLong, M. R. (1984). "Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity." Exp Brain Res, **53**(2): 244-258.
- Cullen, K. E., Chen-Huang, C. und McCrea, R. A. (1992). "Participation of secondary vestibular neurons in nonvisual mechanisms of vestibuloocular reflex cancellation." Ann N Y Acad Sci, **656**: 920-923.
- Dalgleish, T. (2004). "The emotional brain." Nat Rev Neurosci, **5**(7): 583-589.
- Damasio, A. R. (1996). "The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, **351**(1346): 1413-1420.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J. und Hichwa, R. D. (2000). "Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions." Nature neuroscience, **3**(10): 1049-1056.
- Darwin, C., Ekman, P. und Prodger, P. (1998). The Expression of the Emotions in Man and Animals: Oxford University Press.
- Davidson, R. J. und Irwin, W. (1999). "The functional neuroanatomy of emotion and affective style." Trends in cognitive sciences, **3**(1): 11-21.
- De Carvalho, M. R., Dias, G. P., Cosci, F., de-Melo-Neto, V. L., Bevilacqua, M. C. d. N., Gardino, P. F. und Nardi, A. E. (2010). "Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects." Expert review of neurotherapeutics, **10**(2): 291-303.
- de Montigny, C. (1989). "Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings." Arch Gen Psychiatry, **46**(6): 511-517.
- DeLong, M. R., Alexander, G. E., Georgopoulos, A. P., Crutcher, M. D., Mitchell, S. J. und Richardson, R. T. (1984). "Role of basal ganglia in limb movements." Hum Neurobiol, **2**(4): 235-244.
- Denavit-Saubie, M., Hurle, M. A., Morin-Surun, M. P., Foutz, A. S. und Champagnat, J. (1985). "The effects of cholecystokinin-8 in the nucleus tractus solitarius." Ann N Y Acad Sci, **448**: 375-384.

- Dengler, W., Selbmann, H. K., Angenendt, M., Bassler, M., Boerner, R. J., Buchkremer, G., Buller, R., Caspar, F., Frommberger, U. und Hoffmann, S. O., (Hrsg) (2013). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen, Steinkopff.
- Diener, H. C., (Hrsg) (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN, Thieme.
- Dieterich, M. (2000). "Erkennen Sie den phobischen Schwankschwindel!" MMW Fortschr Med, **142**(3): 26-29.
- Dieterich, M. und Eckhardt-Henn, A. (2004a). "[Neurological and somatoform vertigo syndromes]." Nervenarzt, **75**(3): 281-302.
- Dieterich, M. und Eckhardt-Henn, A. (2004b). "Neurologische und somatoforme Schwindelsymptome." Nervenarzt, **75**: 281-302.
- Dieterich, M. und Eckhardt-Henn, A. (2006). *Neurologische und somatoforme Schwindelsyndrome*. In: Neuro-Psychosomatik: Grundlagen und Klinik neurologischer Psychosomatik. Henningsen, P., Gündel, H. und Ceballos-Baumann, A., (Hrsgg). Stuttgart, Schattauer: 253–265.
- Dockray, G. (1976). "Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain." Nature, **264**(5586): 568-570.
- Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S. V., Ehlis, A.-C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., Deckert, J. und Domschke, K. (2013). "Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder." Journal of neural transmission, **120**(1): 3-29.
- Eckhardt-Henn, A. (2000). "[Psychogenic vertigo incapacitates patients longer. What psychiatric illnesses might manifest as vertigo]." MMW Fortschr Med, **142**(3): 30-32.
- Eckhardt-Henn, A., Breuer, P., Thomalske, C., Hoffmann, S. O. und Hopf, H. C. (2003). "Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness." Journal of Anxiety Disorders, **17**(4): 369-388.
- Eckhardt-Henn, A., Hoffmann, S. O., Tettenborn, B., Thomalske, C. und Hopf, H. C. (1997). "[Phobic postural vertigo". A further differentiation of psychogenic vertigo conditions seems necessary]." Nervenarzt, **68**(10): 806-812.
- Eckhardt, A., Tettenborn, B., Krauthauser, H., Thomalske, C., Hartmann, O., Hoffmann, S. O. und Hopf, H. C. (1996). "[Vertigo and anxiety disorders--results of interdisciplinary evaluation]." Laryngorhinootologie, **75**(9): 517-522.
- Eser, D. (2003). Die anxiolytische Aktivität von Alprazolam bei CCK-4 induzierten Panikattacken. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians Universität München. Munich, Ludwig-Maximilians Universität
- Eser, D., Leicht, G., Lutz, J., Wenninger, S., Kirsch, V., Schule, C., Karch, S., Baghai, T., Pogarell, O., Born, C., Rupprecht, R. und Mulert, C. (2009). "Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers." Hum Brain Mapp, **30**(2): 511-522.
- Eser, D., Schule, C., Baghai, T., Floesser, A., Krebs-Brown, A., Enunwa, M., de la Motte, S., Engel, R., Kucher, K. und Rupprecht, R. (2007). "Evaluation of the CCK-4 model as a challenge paradigm in a population of healthy volunteers within a proof-of-concept study." Psychopharmacology (Berl), **192**(4): 479-487.
- Esquivel, G., Schruers, K. und Griez, E. (2008). *Experimental models: Panic and fear*. In: Handbook of anxiety and fear. R.J. Blanchard, G. G., D.J. Nutt, (Hrsg). Amsterdam Elsevier BV: 413–435.

- Fasold, O., von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, C. J., Villringer, A., Lempert, T. und Wenzel, R. (2002). "Human Vestibular Cortex as Identified with Caloric Stimulation in Functional Magnetic Resonance Imaging." Neuroimage, **17**(3): 1384-1393.
- Fink, H., Rex, A., Voits, M. und Voigt, J. P. (1998). "Major biological actions of CCK--a critical evaluation of research findings." Exp Brain Res, **123**(1-2): 77-83.
- Gibbs, J., Falasco, J. D. und McHugh, P. R. (1976). "Cholecystokinin-decreased food intake in rhesus monkeys." American Journal of Physiology--Legacy Content, **230**(1): 15-18.
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. und Coplan, J. D. (2000). "Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised." Am J Psychiatry, **157**(4): 493-505.
- Gorman, J. M., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J. und Stein, J. (1989). "A neuroanatomical hypothesis for panic disorder." Am J Psychiatry, **146**(2): 148-161.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A. und Owen, A. M. (2009). "The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies." Behav Brain Res, **199**(1): 53-60.
- Gray, T. (1993). "Amygdaloid CRF pathways: role in autonomic, neuroendocrine, and behavioral responses to stress." Annals of the New York Academy of Sciences, **697**(1): 53-60.
- Gray, T. S., Carney, M. E. und Magnuson, D. J. (1989). "Direct Projections from the Central Amygdaloid Nucleus to the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Possible Role in Stress-Induced Adrenocorticotropin Release." Neuroendocrinology, **50**(4): 433-446.
- Greenough, A., Cole, G., Lewis, J., Lockton, A. und Blundell, J. (1998). "Untangling the effects of hunger, anxiety, and nausea on energy intake during intravenous cholecystokinin octapeptide (CCK-8) infusion." Physiol Behav, **65**(2): 303-310.
- Guttmacher, L. B., Murphy, D. L. und Insel, T. R. (1983). "Pharmacologic models of anxiety." Compr Psychiatry, **24**(4): 312-326.
- Habel, U. und Schneider, F. (2007). *Emotionen*. In: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Schneider, F. und Fink, G. R., (Hrsgg). Heidelberg, Springer: 362-381.
- Haldane, M., Cunningham, G., Androustos, C. und Frangou, S. (2008). "Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I." J Psychopharmacol, **22**(2): 138-143.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Grafton, S. T. und Kilts, C. D. (1999). "Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli." Nature neuroscience, **2**(3): 289-293.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry, **23**: 56-62.
- Hamilton, M., Schutte, N. und Malouff, J. (1959). "Hamilton anxiety scale (HAMA)." Sourcebook of Adult Assessment: Applied Clinical Psychology: 154-157.
- Harhammer, R., Schafer, U., Henklein, P., Ott, T. und Repke, H. (1991). "CCK-8-related C-terminal tetrapeptides: affinities for central CCKB and peripheral CCKA receptors." Eur J Pharmacol, **209**(3): 263-266.
- Harlow, J. M. (1868). "Recovery from the passage of an iron bar through the head." Publications of the Massachusetts Medical Society, **2**(3): 274-281.
- Herman, J. P. und Cullinan, W. E. (1997). "Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis." Trends in neurosciences, **20**(2): 78-84.

- Holmberg, J., Karlberg, M., Harlacher, U. und Magnusson, M. (2007). "One-year follow-up of cognitive behavioral therapy for phobic postural vertigo." J Neurol, **254**: 1189-1192.
- Holmberg, J., Karlberg, M., Harlacher, U., Rivano-Fischer, M. und Magnusson, M. (2006). "Treatment of phobic postural vertigo. A controlled study of cognitive-behavioral therapy and self-controlled desensitization." J Neurol, **253**(4): 500-506.
- Huppert, D., Kunihiro, T. und Brandt, T. (1995). "Phobic postural vertigo (154) patients: its association with vestibular disorders." J Audiol Med, **4**: 97-103.
- Itoh, S., Takashima, A., Igano, K. i. und Inouye, K. (1989). "Memory effect of caerulein and its analogs in active and passive avoidance responses in the rat." Peptides, **10**(4): 843-848.
- Ivy, A. und Oldberg, E. (1928). "A hormone mechanism for gall-bladder contraction and evacuation." American Journal of Physiology--Legacy Content, **86**(3): 599-613.
- Jahn, K., Strupp, M. und Brandt, T. (2007). "Leitsymptom Schwindel - Ursachen, Diagnostik, Therapie." NeuroTransmitter, **10**(34-42).
- James, W. (1884). "What is an Emotion?" Mind, **9**(34): 188-205.
- Javanmard, M., Shlik, J., Kennedy, S. H., Vaccarino, F. J., Houle, S. und Bradwejn, J. (1999). "Neuroanatomic correlates of CCK-4-induced panic attacks in healthy humans: a comparison of two time points." Biological Psychiatry, **45**(7): 872-882.
- Johansson, M., Akerlund, D., Larsen, H. C. und Andersson, G. (2001). "Randomized controlled trial of vestibular rehabilitation combined with cognitive-behavioral therapy for dizziness in older people." Otolaryngol Head Neck Surg, **125**(3): 151-156.
- Kircher, T., Arolt, V., Jansen, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Kellermann, T., Konrad, C., Lueken, U., Gloster, A. T. und Gerlach, A. L. (2013). "Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder." Biological Psychiatry, **73**(1): 93-101.
- Kjaer, T. W., Nowak, M. und Lou, H. C. (2002). "Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core." Neuroimage, **17**(2): 1080-1086.
- Kling, A. S. und Brothers, L. A. (1992). *The amygdala and social behavior*. In: The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. Aggleton, J. P., (Hrsg). New York, NY, US, Wiley-Liss: 353-377.
- Klüver, H. und Bucy, P. C. (1937). ""Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys." American Journal of Physiology.
- Koszycki, D. und Cox, J. (1993). "Anxiety Sensitivity and Response." Am J Psychiatry, **150**: 1881-1883.
- Koszycki, D., Zacharko, R. M. und Bradwejn, J. (1996). "Influence of personality on behavioral response to cholecystokinin-tetrapeptide in patients with panic disorder." Psychiatry Res, **62**(2): 131-138.
- Koszycki, D., Zacharko, R. M., Le Mellédo, J.-M. und Bradwejn, J. (1998). "Behavioral, cardiovascular, and neuroendocrine profiles following CCK-4 challenge in healthy volunteers: A comparison of panickers and nonpanickers." Depression and Anxiety, **8**(1): 1-7.
- Koulischer, D., Moroder, L. und Deschodt-Lanckman, M. (1982). "Degradation of cholecystokinin octapeptide, related fragments and analogs by human and rat plasma in vitro." Regul Pept, **4**(3): 127-139.
- Krafczyk, S., Schlamp, V., Dieterich, M., Haberhauer, P. und Brandt, T. (1999). "Increased body sway at 3.5–8 Hz in patients with phobic postural vertigo." Neuroscience letters, **259**(3): 149-152.

- Krafczyk, S., Tietze, S., Swoboda, W., Valkovič, P. und Brandt, T. (2006). "Artificial neural network: a new diagnostic posturographic tool for disorders of stance." Clinical neurophysiology, **117**(8): 1692-1698.
- Kroenke, K., Lucas, C. A., Rosenberg, M. L., Scherokman, B., Herbers, J. E., Jr., Wehrle, P. A. und Boggi, J. O. (1992). "Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care." Ann Intern Med, **117**(11): 898-904.
- Kroenke, K. und Mangelsdorff, A. D. (1989). "Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome." The American journal of medicine, **86**(3): 262-266.
- Kroenke, K. und Price, R. K. (1993). "Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity." Arch Intern Med, **153**(21): 2474-2480.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E. und Phelps, E. A. (1998). "Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study." Neuron, **20**(5): 937-945.
- Lancaster, J. L., Rainey, L. H., Summerlin, J. L., Freitas, C. S., Fox, P. T., Evans, A. C., Toga, A. W. und Mazziotta, J. C. (1997). "Automated Labeling of the Human Brain: A Preliminary Report on the Development and Evaluation of a Forward-Transform Method." Human Brain Mapping, **5**(4): 238-242.
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A. und Fox, P. T. (2000). "Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping." Human Brain Mapping, **10**(3): 120-131.
- Lange, C. G. und James, W. (1922). The emotions (Vol. 1): Williams & Wilkins.
- Laux, L. und Spielberger, C. D. (1981). Das state-trait-angstinventar: STAI: Beltz Weinheim.
- LeDoux, J. (2007). "The amygdala." Current Biology, **17**(20): R868-R874.
- Leicht, G., Mulert, C., Eser, D., Samann, P. G., Ertl, M., Laenger, A., Karch, S., Pogarell, O., Meindl, T., Czisch, M. und Rupprecht, R. (2013). "Benzodiazepines counteract rostral anterior cingulate cortex activation induced by cholecystokinin-tetrapeptide in humans." Biol Psychiatry, **73**(4): 337-344.
- Lemaire, M., Piot, O., Roques, B. P., Böhme, G. A. und Blanchard, J.-C. (1992). "Evidence for an endogenous cholecystokinergic balance in social memory." Neuroreport, **3**(10): 929-932.
- Maclean, P. D. (1955). "The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior." AMA Arch Neurol Psychiatry, **73**(2): 130-134.
- Mercer, L. D. und Beart, P. M. (1997). "Histochemistry in rat brain and spinal cord with an antibody directed at the cholecystokininA receptor." Neurosci Lett, **225**(2): 97-100.
- Meunier, M., Bachevalier, J., Murray, E. A., Málková, L. und Mishkin, M. (1999). "Effects of aspiration versus neurotoxic lesions of the amygdala on emotional responses in monkeys." European Journal of Neuroscience, **11**(12): 4403-4418.
- Moncrieff, J. (2001). "Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials." J Nerv Ment Dis, **189**(5): 288-295.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J. und Dolan, R. J. (1996). "A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions." Nature, **383**(6603): 812-815.
- Moulin, T., Sablot, D., Vidry, E., Belahsen, F., Berger, E., Lemounaud, P., Tatu, L., Vuillier, F., Cosson, A. und Revenco, E. (2003). "Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome." European neurology, **50**(4): 207-214.

- Neuhauser, H. K. (2009). "Epidemiologie von Schwindelerkrankungen." Nervenarzt, **80**: 887-894.
- Neuhauser, H. K., Radtke, A., von Brevern, M., Lezius, F., Feldmann, M. und Lempert, T. (2008). "Burden of dizziness and vertigo in the community." Arch Intern Med, **168**(19): 2118-2124.
- Nitschke, J. B., Sarinopoulos, I., Oathes, D. J., Johnstone, T., Whalen, P. J., Davidson, R. J. und Kalin, N. H. (2009). "Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response." Am J Psychiatry, **166**(3): 302-310.
- Noble, F., Wank, S. A., Crawley, J. N., Bradwejn, J., Seroogy, K. B., Hamon, M. und Roques, B. P. (1999). "International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors." Pharmacol Rev, **51**(4): 745-781.
- Ochsner, K. N., Knierim, K., Ludlow, D. H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G. H. und Mackey, S. C. (2004). "Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other." Cognitive Neuroscience, Journal of, **16**(10): 1746-1772.
- Ogawa, S. und Lee, T. M. (1990). "Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation." Magn Reson Med, **16**(1): 9-18.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. und Tank, D. W. (1990a). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A, **87**(24): 9868-9872.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. und Glynn, P. (1990b). "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields." Magn Reson Med, **14**(1): 68-78.
- Packard, M. G. und Knowlton, B. J. (2002). "Learning and memory functions of the Basal Ganglia." Annu Rev Neurosci, **25**: 563-593.
- Papez, J. W. (1937). "A proposed mechanism of emotion." Archives of Neurology & Psychiatry, **38**(4): 725-743.
- Paus, T. (2001). "Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface." Nature Reviews Neuroscience, **2**(6): 417-424.
- Pfleiderer, B., Zinkirciran, S., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J. und Domschke, K. (2007). "fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder." The World Journal of Biological Psychiatry, **8**(4): 269-272.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. und Liberzon, I. (2002). "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." Neuroimage, **16**(2): 331-348.
- Pitkänen, A., Savander, V. und LeDoux, J. E. (1997). "Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala." Trends in neurosciences, **20**(11): 517-523.
- Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M. und Brandt, T. (2000). "Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance." Neurosci Lett, **285**(1): 21-24.
- Rapee, R. M. (1995). "Psychological factors influencing the affective response to biological challenge procedures in panic disorder." Journal of Anxiety Disorders, **9**(1): 59-74.
- Rehfeld, J. F. (2000). "Cholecystokinin and panic disorder--three unsettled questions." Regul Pept, **93**(1-3): 79-83.
- Rex, A., Barth, T., Voigt, J. P., Domeney, A. M. und Fink, H. (1994). "Effects of cholecystokinin tetrapeptide and sulfated cholecystokinin octapeptide in rat models of anxiety." Neurosci Lett, **172**(1-2): 139-142.

- Rolls, E. T. (1996). "The orbitofrontal cortex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **351**(1346): 1433-1443; discussion 1443-1434.
- Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., Ohnishi, T., Matsuda, H., Yasuda, A. und Sato, A. (2005). "Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder." *Neuroreport*, **16**(9): 927-931.
- Saver, J. L. und Damasio, A. R. (1991). "Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage." *Neuropsychologia*, **29**(12): 1241-1249.
- Schaaf, H. (2007). *Psychotherapie bei Schwindelerkrankungen*. In, Asanger Verlag 109-119.
- Schappert, S. M. und Nelson, C. (1999). "National Ambulatory Medical Care Survey: 1995-96 summary." *Vital and health statistics. Series 13, Data from the National Health Survey*(142): i-vi, 1-122.
- Schmid, G., Henningsen, P., Dieterich, M., Sattel, H. und Lahmann, C. (2011). "Psychotherapy in dizziness: a systematic review." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **82**(6): 601-606.
- Schniepp, R., Wuehr, M., Pradhan, C., Novozhilov, S., Krafczyk, S., Brandt, T. und Jahn, K. (2013). "Nonlinear variability of body sway in patients with phobic postural vertigo." *Frontiers in neurology*, **4**: 115.
- Schreiner, L. und Kling, A. (1953). "Behavioral changes following rhinencephalic injury in cat." *J Neurophysiol*, **16**(6): 643-659.
- Schruers, K. R. J., van de Mortel, H., Overbeek, T. und Griez, E. (2004). "Symptom profiles of natural and laboratory panic attacks." *Acta Neuropsychiatrica*, **16**: 101–106.
- Schultz, H. und Helmchen, C. (2006). "[Somatoform vertigo: a guide for the general practitioner]." *MMW Fortschr Med, Spec no. 2*: 42, 44-46, 48.
- Schunck, T., Erb, G., Mathis, A., Gilles, C., Namer, I. J., Hode, Y., Demaziere, A., Luthringer, R. und Macher, J. P. (2006). "Functional magnetic resonance imaging characterization of CCK-4-induced panic attack and subsequent anticipatory anxiety." *Neuroimage*, **31**(3): 1197-1208.
- Schunck, T., Mathis, A., Erb, G., Namer, I. J., Hode, Y., Demazieres, A. und Luthringer, R. (2011). "One milligram of lorazepam does not decrease anxiety induced by CCK-4 in healthy volunteers: investigation of neural correlates with BOLD MRI." *J Psychopharmacol*, **25**(1): 52-59.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. und Dunbar, G. C. (1998). "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." *J Clin Psychiatry*, **20**: 22-33.
- Siebert, M., Markowitsch, H. J. und Bartel, P. (2003). "Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach–Wiethe disease." *Brain*, **126**(12): 2627-2637.
- Staab, J. P. und Ruckenstein, M. J. (2003). "Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety." *Laryngoscope*, **113**(10): 1714-1718.
- Stangor, C. und Walinga, J. "Introduction to Psychology-1st Canadian Edition Introduction to Psychology-1st Canadian Edition." <http://opentextbc.ca/introductiontopsychology/chapter/10-2-stress-the-unseen-killer/> Aufgerufen am 14.02.2016, Download this book for free at <http://open.bccampus.ca>.
- Stöcker, T. und Shah, N. J. (2007). *Grundlagen der MR-Bildgebung*. In: *Funktionelle MRT in der Psychiatrie und Neurologie*. Schneider, F. und Fink, G. R., (Hrsgg). Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 61-78.

- Straube, T., Mentzel, H.-J. und Miltner, W. H. R. (2007). "Waiting for spiders: Brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics." Neuroimage, **37**(4): 1427-1436.
- Straube, T., Schmidt, S., Weiss, T., Mentzel, H.-J. und Miltner, W. H. (2009). "Dynamic activation of the anterior cingulate cortex during anticipatory anxiety." Neuroimage, **44**(3): 975-981.
- Strohle, A., Holsboer, F. und Rupprecht, R. (2000). "Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder." Neuropsychopharmacology, **22**(3): 251-256.
- Strupp, M. und Brandt, T. (2008). "Leitsymptom Schwindel: Diagnose und Therapie." Dtsch Arztebl, **105**(10): 173-180.
- Strupp, M., Glaser, M., Karch, C., Rettinger, N., Dieterich, M. und Brandt, T. (2003). "Häufigste Schwindelform im mittleren Alter: phobischer Schwankschwindel." Nervenarzt, **74**: 911-914.
- Talairach, J. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme [u.a.].
- Toxopeus, C. M., de Vries, P. M., de Jong, B. M., Johnson, K. A., George, M. S., Bohning, D. E., Walker, J. und Leenders, K. L. (2007). "Cerebral activation patterns related to initiation and inhibition of hand movement." Neuroreport, **18**(15): 1557-1560.
- Tschan, R., Wiltink, J., Best, C., Bense, S., Dieterich, M., Beutel, M. E. und Eckhardt-Henn, A. (2008). "Validation of the German version of the Vertigo Symptom Scale (VSS) in patients with organic or somatoform dizziness and healthy controls." J Neurol, **255**(8): 1168-1175.
- Tschan, R., Wiltink, J., Best, C., Beutel, M., Dieterich, M. und Eckhardt-Henn, A. (2010). "[Validation of the German version of the Vertigo Handicap Questionnaire (VHQ) in patients with vestibular vertigo syndromes or somatoform vertigo and dizziness]." Psychother Psychosom Med Psychol, **60**(9-10): e1-12.
- Vanderhaeghen, J. J., Signeau, J. C. und Gepts, W. (1975). "New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigestrin antibodies." Nature, **257**(5527): 604-605.
- Volz, K. G., Schubotz, R. I. und von Cramon, D. Y. (2005). "Variants of uncertainty in decision-making and their neural correlates." Brain Res Bull, **67**(5): 403-412.
- Weiskrantz, L. (1956). "Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys." J Comp Physiol Psychol, **49**(4): 381-391.
- Wurthmann, F. S., Nägel, S., Holle, D., Schulte Steinberg, B., Theysohn, N., Timmann-Braun, D., Diener, H. C. und Obermann, M. (2012). "Gray matter decrease in phobic postural vertigo—a VBM study." Klin Neurophysiol, **43**(01): P119.
- Yardley, L., Beech, S. und Weinman, J. (2001). "Influence of beliefs about the consequences of dizziness on handicap in people with dizziness, and the effect of therapy on beliefs." J Psychosom Res, **50**(1): 1-6.
- Yardley, L., Masson, E., Verschuur, C., Haacke, N. und Luxon, L. (1992). "Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients: development of the vertigo symptom scale." J Psychosom Res, **36**(8): 731-741.
- Yardley, L., Medina, S. M., Jurado, C. S., Morales, T. P., Martinez, R. A. und Villegas, H. E. (1999). "Relationship between physical and psychosocial dysfunction in Mexican patients with vertigo: a cross-cultural validation of the vertigo symptom scale." J Psychosom Res, **46**(1): 63-74.
- Yardley, L., Owen, N., Nazareth, I. und Luxon, L. (1998). "Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people." Br J Gen Pract, **48**(429): 1131-1135.

- Yardley, L. und Redfern, M. S. (2001). "Psychological factors influencing recovery from balance disorders." J Anxiety Disord, **15**(1-2): 107-119.
- Zajonc, T. P. und Roland, P. S. (2006). "Vertigo and motion sickness. Part II: Pharmacologic treatment." Ear Nose Throat J, **85**(1): 25-35.
- Zung, W. W. (1971). "A rating instrument for anxiety disorders." Psychosomatics, **12**(6): 371-379.
- Zwanzger, P., Eser, D., Aicher, S., Schule, C., Baghai, T. C., Padberg, F., Ella, R., Moller, H. J. und Rupprecht, R. (2003). "Effects of alprazolam on cholecystinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study." Neuropsychopharmacology, **28**(5): 979-984.

8. ANHANG



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H.-J. MÖLLER



Psychiatrische Klinik und Poliklinik Klinikum Innenstadt

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller
Nußbaumstrasse 7, 80336 München
Telefon 089/5160-5501, Fax 089/5160-5522

Verantwortlicher Oberarzt und Prüfleiter:
Prof. Dr. R. Rupprecht
Telefon: 089/5160-2770, Fax: 089/5160 – 5524

Patienten-Information und Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie:

„Funktionelle Neuroanatomie experimentell induzierter Angst bei Patienten mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel und phobischem Schwankschwindel“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden gebeten an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Arzt Ihnen noch einmal die Einzelheiten erklären. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Diese Studie beinhaltet zwar keine unmittelbare Therapie Ihrer Schwindelerkrankung, sie kann aber dazu beitragen, die mit dem Schwindel häufig gemeinsam auftretende Angstsymptomatik besser einordnen zu können und die Ursache von verschiedenen Schwindelformen besser zu verstehen.

Bei Ihnen ist eine Schwindelerkrankung diagnostiziert worden: Entweder ein anfallsweise auftretender Lagerungsschwindel (sogenannter benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel) oder ein sogenannter phobischer Schwankschwindel. Da Angst ein häufiges Symptom bei Schwindelerkrankungen ist und Schwindelsymptome auf der anderen Seite häufig bei Angsterkrankungen oder Angstgefühlen auftreten, sollen in dieser Studie Zusammenhänge zwischen diesen beiden Bereichen (Angst und Schwindel) untersucht werden. Im Rahmen dieses Projektes soll daher mittels der Injektion einer Substanz (Cholezystokinin-Tetrapeptid; CCK-4) eine kurz dauernde Angstattacke ausgelöst werden. Während dieser kurzen Angstattacke wird eine sogenannte magnetresonanztomographische Untersuchung durchgeführt. Die

Magnetresonanztomographie erzeugt Bilder des Körperinneren, in diesem Falle des Gehirns. Die Untersuchung ist schmerzfrei und frei von Strahlenbelastung.

1. Ziel der Studie

Wie schon dargestellt, gibt es Zusammenhänge zwischen Angst und Schwindel. Mit dieser Studie sollen bei Patienten mit bestimmten Schwindelerkrankungen, die Hirnstrukturen näher untersucht werden, die an der Auslösung von Angst- und Schwindelsymptomen beteiligt sind. Hierzu wird während einer magnetresonanztomographischen Untersuchung durch Gabe von CCK-4 (Cholecystokinin-Tetrapeptid) eine kurz dauernde Angstattacke ausgelöst.

CCK-4 ist ein Abkömmling eines natürlich vorkommenden Hormons und wurde bereits häufig beim Menschen angewandt. Die durch CCK-4 ausgelöste Panikattacke bildet sich nach wenigen Minuten vollständig zurück. Zu den Symptomen, die dabei auftreten können, zählen ein kurzfristiges und vorübergehendes Angst- und Beklemmungsgefühl, sowie vegetative Symptome wie Unruhe, Zittern, Herzrasen, Übelkeit und Schweißausbrüche.

Daneben wird Ihnen im Rahmen der Studie Blut abgenommen. Dies dient der Untersuchung der DNS (Bausteine der Erbsubstanz) und von Proteinen (Eiweißmolekülen). In diesem Zusammenhang werden genetische Varianten von verschiedenen Rezeptoren aber auch die Mengen einiger Enzyme bestimmt, bei denen man davon ausgeht, dass ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Angst- und Schwindelsymptomen bzw. deren Ausprägung besteht. Hierzu wird Ihnen zu Beginn der Untersuchung Blut abgenommen, gelagert und zu einem späteren Zeitpunkt laborchemisch untersucht. Alle Blutproben werden vor ihrer Auswertung nach Abschluss der Studie, d.h. nach Durchführung aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen irreversibel anonymisiert, so dass eine Identifizierung Ihrer Person nicht mehr möglich ist. Die Daten werden also streng anonym ausgewertet.

2. Ablauf der Untersuchung:

Die Untersuchung wird zweimal durchgeführt: Einmal vor Beginn der Behandlung ihrer Schwindelerkrankung und einmal nach Abschluss derselben.

Die Untersuchung beginnt jeweils mit dem Legen einer Verweilkanüle, über die Ihnen auch 30 ml Blut entnommen werden. Die Verweilkanüle verbleibt bis zum Ende der Untersuchung in Ihrem Arm. Nach dem Legen der Verweilkanüle werden Sie für die Dauer von 60 Minuten liegend in einem MRT-Gerät (Magnetresonanztomograph) untersucht. Während der Untersuchung wird Ihnen über die Verweilkanüle einmalig CCK-4 verabreicht. Außerdem werden Sie mehrfach zu Ihrem aktuellen Befinden befragt.

Die Teilnahme an der gesamten Studie wird mit 100,00 Euro vergütet.

Das Einverständnis zur Studienteilnahme kann zu jedem Zeitpunkt, ohne die Angabe von Gründen und ohne irgendwelche Nachteile widerrufen werden.

3. Mögliche Nebenwirkungen oder Risiken:

Die Injektion von CCK-4 kann - wie bereits oben beschrieben - mit einem vorübergehenden Auftreten von kurzfristigen Befindlichkeitsstörungen, Angst, Übelkeit und Wärmegefühl einhergehen.

MRT-Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. Kontraindikationen hinsichtlich der Durchführung von MRT-Untersuchungen finden Sie im Informationsblatt, das dieser Aufklärung beigelegt ist. Bitte informieren Sie den aufklärenden Arzt umgehen, falls eine solche Kontraindikation bei Ihnen vorliegt.

Schwangere Frauen dürfen an dieser Studie **nicht teilnehmen**, da bisher nicht geklärt ist, ob CCK-4 zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Auch ist bisher nicht geklärt, ob eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn sie während der Schwangerschaft durchgeführt wird

Zu Beginn dieser Studie müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser Studie müssen sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Diese sind orale Kontrazeptiva („Pille“), dermal oder injizierbare Kontrazeptiva mit Langzeitwirkung und Tubenligatur. Im Falle von Erbrechen oder Durchfall kann allerdings die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt sein und daher das Zustandekommen einer Schwangerschaft nicht mehr mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Informieren Sie daher den Prüfarzt umgehend, wenn Sie ein orales Kontrazeptivum als Verhütungsmethode anwenden und sie während der letzten Wochen vor Studieneinschluss unter Erbrechen oder Durchfall gelitten haben oder dies in der Zeit nach Einschluss in diese Studie auftritt.

Sollten Sie während dieser Studie schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

4. Versicherungsschutz:

Während der Teilnahme an der Studie sind Sie - im Falle einer Beeinträchtigung Ihres Gesundheitszustandes durch die Untersuchungen oder Medikamente - versichert. Die Versicherung besteht bei HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Riethorst 2, 30659 Hannover (Versicherungs-Nummer: 39 130537 03026). Grundlagen für den Umfang des Versicherungsschutzes sind die allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln sowie die besonderen Vereinbarungen für die Versicherung einer klinischen Prüfung (1005/02). Der Abschluss dieser Versicherung beruht auf gesetzlicher Verpflichtung und nicht darauf, dass wir den Eintritt einer Schädigung erwarten.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, sollten Sie an den Studientagen keinen Alkohol zu sich nehmen. Ebenso sollten Sie die Einnahme zusätzlicher Medikamente in jedem Fall mit den klinischen Prüfern (Dr. Eser 089/5160-5511 oder Dr. Länger 089/5160-5810) besprechen.

Evtl. Nebenwirkungen und ggf. Krankheitsdaten werden an die Überwachungsbehörden weitergeleitet. (gemäß §40 Arzneimittelgesetz).

5. Datenschutz

Alle erhobenen Daten und Befunde unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Besonderer Wert wird auf den Datenschutz gelegt. Alle Daten werden Dritten unzugänglich gelagert. Die Daten werden in verschlüsselter Form gespeichert und anonymisiert ausgewertet.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstation in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern in diesem Fall nur ein Nummerncode.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen. Nur die Prüfarzte haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Nach Abschluss aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen werden alle Blutproben und sonstigen erhobenen Daten vor ihrer Analyse irreversibel anonymisiert. Eine Identifizierung ihrer Person ist dann nicht mehr möglich. Bis zur Anonymisierung haben Sie jederzeit die Möglichkeit, ihr Einverständnis zu den genetischen Analysen zurückzuziehen. Im Falle eines Widerrufs Ihres Einverständnisses zu den genetischen Analysen werden ihre Proben umgehend und vollständig vernichtet. Da nach Abschluss aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen alle Blutproben irreversibel anonymisiert werden und daher eine Zuordnung der einzelnen Proben nicht mehr möglich ist, ist ein Widerruf des Einverständnisses zu den genetischen Analysen nach Abschluss der Studie und Anonymisierung nicht mehr möglich.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H.-J. MÖLLER



Patienteneinverständniserklärung

für die Teilnahme an der Studie

„Funktionelle Neuroanatomie experimentell induzierter Angst bei Patienten mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel und phobischem Schwankschwindel“

Ich bin über Wesen, Tragweite und Bedeutung der oben genannten Untersuchung aufgeklärt und gebe hiermit meine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Ich habe den Text der Patienteninformation sowie der hier nachfolgend abgedruckten Datenschutzerklärung gelesen und verstanden

Ich habe den ärztlichen Untersuchungsleiter über meinen Gesundheitszustand und Medikamentenkonsum unterrichtet.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung Aufzeichnungen von Krankheitsdaten erfolgen und diese zur Überprüfung an die Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden können.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von mir erhoben und in der Prüfstelle in meiner persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern in diesem Fall nur ein Nummerncode. Nach Abschluss aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen werden alle erhobenen Daten vor der Analyse irreversibel anonymisiert. Eine Identifizierung meiner Person ist dann nicht mehr möglich. Nach der Anonymisierung ist ein Widerruf des Einverständnisses zur Auswertung der Daten nicht mehr möglich.

Das Informationsblatt zur magnetresonanztomographischen Untersuchung wurde mir ausgehändigt.

Zustimmung zur Erhebung und Verwendung der Daten nach Maßgabe der
„Patienteninformation“

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Person und meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Person und meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und im Institut für Klinische Radiologie der LMU München aufgezeichnet und hinreichend gesichert aufbewahrt werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten allerdings grundsätzlich nur pseudonymisiert (verschlüsselt) weiter gegeben werden:
 - a) an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung im Rahmen dieser Studie
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt

gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

- a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
- c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

- 4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
- 5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

München, den

.....

Name Patient

.....

Name aufklärender Arzt

.....

Unterschrift Patient

.....

Unterschrift aufklärender Arzt

Genetische/Laborchemische Untersuchungen

Ich hatte Gelegenheit, Fragen bezüglich der genetischen bzw. laborchemischen Untersuchungen zu stellen und habe zufriedenstellende Antworten erhalten. Ich bin daher mit der Entnahme von Blut zur Durchführung der genetischen/laborchemischen Untersuchungen einverstanden.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von mir erhoben und in der Prüfstelle in meiner persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Proben werden zunächst in pseudonymisierter Form gespeichert. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur in diesem Fall ein Nummerncode.

Mir ist bekannt, dass alle Blutproben nach Abschluss der Studie, d.h. nach Durchführung aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen vor ihrer Auswertung irreversibel anonymisiert werden, so dass eine Identifizierung meiner Person bzw. meiner Blutproben dann nicht mehr möglich ist. Mir ist bekannt, dass ich daher mein Einverständnis zu den genetischen/laborchemischen Untersuchungen nur bis zum Abschluss der Studie zurückziehen kann. Ein Widerruf meines Einverständnisses zu den Blutuntersuchungen nach Abschluss der Studie ist nicht möglich. Bis zu diesem Zeitpunkt kann ich mein Einverständnis zu jedem Zeitpunkt, ohne die Angabe von Gründen und ohne irgendwelche Nachteile widerrufen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Ich stimme zu, dass meine Blutprobe in anonymisierter Form zur weiteren Auswertung an ein Labor weitergegeben wird.

München, den

.....

Name Patient

.....

Name aufklärender Arzt

.....

Unterschrift Patient

.....

Unterschrift aufklärender Arzt



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H.-J. MÖLLER



**Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Klinikum Innenstadt**
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller
Nußbaumstrasse 7, 80336 München
Telefon 089/5160-5501, Fax 089/5160-5522

Verantwortlicher Oberarzt und Prüfleiter:
Prof. Dr. R. Rupprecht
Telefon: 089/5160-2770, Fax: 089/5160 – 5524

Probanden-Information und Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie:

„Funktionelle Neuroanatomie experimentell induzierter Angst bei Patienten mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel und phobischem Schwankschwindel und gesunden Kontrollpersonen“

Sehr geehrter Proband,

Sie wurden gebeten an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Arzt Ihnen noch einmal die Einzelheiten erklären. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Da Angst ein häufiges Symptom bei Schwindelerkrankungen ist und Schwindelsymptome auf der anderen Seite häufig bei Angsterkrankungen oder Angstgefühlen auftreten, sollen in dieser Studie Zusammenhänge zwischen diesen beiden Bereichen (Angst und Schwindel) untersucht werden. In diesem Zusammenhang soll mittels eines bildgebenden Verfahrens (sogenannte funktionelle Magnetresonanztomographie) untersucht werden, ob sich die Angstsymptomatik, die mit Hilfe von Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) ausgelöst wird, bei Patienten mit Schwindelerkrankungen (benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel und phobischer Schwankschwindel) von der bei entsprechenden gesunden Kontrollpersonen unterscheidet.

Im Rahmen dieses Projektes soll daher mittels der Injektion einer Substanz (Cholezystokinin-Tetrapeptid; CCK-4) eine kurz dauernde Angstattacke ausgelöst werden. Während dieser kurzen Angstattacke wird eine sogenannte magnetresonanztomographische Untersuchung durchgeführt. Die Magnetresonanztomographie erzeugt Bilder des Körperinneren, in diesem Falle des Gehirns. Die Untersuchung ist schmerzfrei und frei von Strahlenbelastung.

1. Ziel der Studie

Es ist bekannt, dass attackenartig auftretenden Angstzustände auch gezielt auslösbar sind, beispielsweise durch beschleunigtes, oberflächliches Atmen oder pharmakologisch durch die Gabe von CCK-4 (Cholecystokinin-Tetrapeptid). Anhand dieser experimentellen Erzeugung der Panikattacke lassen sich solche Attacken gezielt unter kontrollierten klinischen Bedingungen untersuchen.

CCK-4 ist ein Abkömmling eines natürlich vorkommenden Hormons, welches bereits häufig beim Menschen angewandt wurde. Die durch CCK-4 ausgelöste Panikattacke bildet sich nach wenigen Minuten vollständig zurück. Die Symptomatik kann, neben einem kurzfristigen und vorübergehendem Angst- und Beklemmungsgefühl, mit vegetativen Symptomen wie Unruhe, Zittern, Herzrasen, Übelkeit und Schweißausbrüchen einhergehen.

Daneben wird Ihnen im Rahmen der Studie Blut abgenommen. Dies dient der Untersuchung der DNS (Bausteine der Erbsubstanz) und von Proteinen (Eiweißmolekülen). In diesem Zusammenhang werden genetische Varianten von verschiedenen Rezeptoren aber auch die Mengen einiger Enzyme bestimmt, bei denen man davon ausgeht, dass ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Angst- und Schwindelsymptomen bzw. deren Ausprägung besteht. Hierzu wird Ihnen zu Beginn der Untersuchung Blut abgenommen, gelagert und zu einem späteren Zeitpunkt laborchemisch untersucht. Alle Blutproben werden vor ihrer Auswertung nach Abschluss der Studie, d.h. nach Durchführung aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen irreversibel anonymisiert, so dass eine Identifizierung Ihrer Person nicht mehr möglich ist. Die Daten werden also streng anonym ausgewertet.

2. Ablauf der Untersuchung:

Die Untersuchung beginnt mit dem Legen einer Verweilkanüle, über die Ihnen auch 30 ml Blut entnommen werden. Die Verweilkanüle verbleibt bis zum Ende der Untersuchung in Ihrem Arm. Nach dem Legen der Verweilkanüle werden Sie für die Dauer von 60 Minuten liegend in einem MRT-Gerät (Magnetresonanztomograph) untersucht. Während der Untersuchung wird Ihnen über die Verweilkanüle einmalig CCK-4 verabreicht. Außerdem werden Sie mehrfach zu Ihrem aktuellen Befinden befragt.

Die Teilnahme an der gesamten Studie wird mit 150,00 Euro vergütet; sollte sich im Rahmen der Voruntersuchung zeigen, dass sie aufgrund der bestehenden Ein- und Ausschlusskriterien nicht an der CCK-4-fMRT-Untersuchung teilnehmen können, erhalten sie eine Aufwandsentschädigung von 50,00 Euro.

Das Einverständnis zur Studienteilnahme kann zu jedem Zeitpunkt, ohne die Angabe von Gründen und ohne irgendwelche Nachteile widerrufen werden.

3. Mögliche Nebenwirkungen oder Risiken:

Die Injektion von CCK-4 kann - wie bereits oben beschrieben - mit einem vorübergehenden Auftreten von kurzfristigen Befindlichkeitsstörungen, Angst, Übelkeit und Wärmegefühl einhergehen.

MRT-Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. Kontraindikationen hinsichtlich der Durchführung von MRT-Untersuchungen finden Sie im Informationsblatt, das dieser Aufklärung beigelegt ist. Bitte informieren Sie den aufklärenden Arzt umgehen, falls eine solche Kontraindikation bei Ihnen vorliegt.

Schwangere Frauen dürfen an dieser Studie **nicht teilnehmen**, da bisher nicht geklärt ist, ob CCK-4 zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn es während der Schwangerschaft

angewendet wird. Auch ist bisher nicht geklärt, ob eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn sie während der Schwangerschaft durchgeführt wird

Zu Beginn dieser Studie müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser Studie müssen sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Diese sind orale Kontrazeptiva („Pille“), dermal oder injizierbare Kontrazeptiva mit Langzeitwirkung und Tubenligatur. Im Falle von Erbrechen oder Durchfall kann allerdings die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt sein und daher das Zustandekommen einer Schwangerschaft nicht mehr mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Informieren Sie daher den Prüfarzt umgehend, wenn Sie ein orales Kontrazeptivum als Verhütungsmethode anwenden und sie während der letzten Wochen vor Studieneinschluss unter Erbrechen oder Durchfall gelitten haben oder dies in der Zeit nach Einschluss in diese Studie auftritt.

Sollten Sie während dieser Studie schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

4. Versicherungsschutz:

Während der Teilnahme an der Studie sind Sie - im Falle einer Beeinträchtigung Ihres Gesundheitszustandes durch die Untersuchungen oder Medikamente - versichert. Die Versicherung besteht bei HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Riethorst 2, 30659 Hannover (Versicherungs-Nummer: 39 130537 03026). Grundlagen für den Umfang des Versicherungsschutzes sind die allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln sowie die besonderen Vereinbarungen für die Versicherung einer klinischen Prüfung (1005/02). Der Abschluss dieser Versicherung beruht auf gesetzlicher Verpflichtung und nicht darauf, dass wir den Eintritt einer Schädigung erwarten.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, sollten Sie an den Studientagen keinen Alkohol zu sich nehmen. Ebenso sollten Sie die Einnahme zusätzlicher Medikamente in jedem Fall mit den klinischen Prüfern (Dr. Eser 089/5160-5511 oder Dr. Länger 089/5160-5810) besprechen.

Evtl. Nebenwirkungen und ggf. Krankheitsdaten werden an die Überwachungsbehörden weitergeleitet. (gemäß §40 Arzneimittelgesetz).

5. Datenschutz

Alle erhobenen Daten und Befunde unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Besonderer Wert wird auf den Datenschutz gelegt. Alle Daten werden Dritten unzugänglich gelagert. Die Daten werden in verschlüsselter Form gespeichert und anonymisiert ausgewertet.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern in diesem Fall nur ein Nummerncode.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen. Nur die Prüfarzte haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Nach Abschluss aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen werden alle Blutproben und sonstigen erhobenen Daten vor ihrer Analyse irreversibel anonymisiert. Eine

Identifizierung ihrer Person ist dann nicht mehr möglich. Bis zur Anonymisierung haben Sie jederzeit die Möglichkeit, ihr Einverständnis zu den genetischen Analysen zurückzuziehen. Im Falle eines Widerrufs Ihres Einverständnisses zu den genetischen Analysen werden ihre Proben umgehend und vollständig vernichtet. Da nach Abschluss aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen alle Blutproben irreversibel anonymisiert werden und daher eine Zuordnung der einzelnen Proben nicht mehr möglich ist, ist ein Widerruf des Einverständnisses zu den genetischen Analysen nach Abschluss der Studie und Anonymisierung nicht mehr möglich.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H.-J. MÖLLER



Probandeneinverständniserklärung

für die Teilnahme an der Studie

„Funktionelle Neuroanatomie experimentell induzierter Angst bei Patienten mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel und phobischem Schwankschwindel und gesunden Kontrollpersonen “

Ich bin über Wesen, Tragweite und Bedeutung der oben genannten Untersuchung aufgeklärt und gebe hiermit meine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Ich habe den Text der Patienteninformation sowie der hier nachfolgend abgedruckten Datenschutzerklärung gelesen und verstanden

Ich habe den ärztlichen Untersuchungsleiter über meinen Gesundheitszustand und Medikamentenkonsum unterrichtet.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung Aufzeichnungen von Krankheitsdaten erfolgen und diese zur Überprüfung an die Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden können.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von mir erhoben und in der Prüfstelle in meiner persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern in diesem Fall nur ein Nummerncode. Nach Abschluss aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen werden alle erhobenen Daten vor der Analyse irreversibel anonymisiert. Eine Identifizierung meiner Person ist dann nicht mehr möglich. Nach der Anonymisierung ist ein Widerruf des Einverständnisses zur Auswertung der Daten nicht mehr möglich.

Das Informationsblatt zur magnetresonanztomographischen Untersuchung wurde mir ausgehändigt.

Zustimmung zur Erhebung und Verwendung der Daten nach Maßgabe der „Patienteninformation“

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden

sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Person und meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

6. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Person und meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und im Institut für Klinische Radiologie der LMU München aufgezeichnet und hinreichend gesichert aufbewahrt werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten allerdings grundsätzlich nur pseudonymisiert (verschlüsselt) weiter gegeben werden:
 - a) an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung im Rahmen dieser Studie
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
7. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
8. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

9. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
10. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

München, den

.....

Name Proband

.....

Name aufklärender Arzt

.....

Unterschrift Proband

.....

Unterschrift aufklärender Arzt

Genetische/Laborchemische Untersuchungen

Ich hatte Gelegenheit, Fragen bezüglich der genetischen bzw. laborchemischen Untersuchungen zu stellen und habe zufriedenstellende Antworten erhalten. Ich bin daher mit der Entnahme von Blut zur Durchführung der genetischen/laborchemischen Untersuchungen einverstanden.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von mir erhoben und in der Prüfstelle in meiner persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Proben werden zunächst in pseudonymisierter Form gespeichert. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur in diesem Fall ein Nummerncode.

Mir ist bekannt, dass alle Blutproben nach Abschluss der Studie, d.h. nach Durchführung aller magnetresonanztomographischen Untersuchungen vor ihrer Auswertung irreversibel anonymisiert werden, so dass eine Identifizierung meiner Person bzw. meiner Blutproben dann nicht mehr möglich ist. Mir ist bekannt, dass ich daher mein Einverständnis zu den genetischen/laborchemischen Untersuchungen nur bis zum Abschluss der Studie zurückziehen kann. Ein Widerruf meines Einverständnisses zu den Blutuntersuchungen nach Abschluss der Studie ist nicht möglich. Bis zu diesem Zeitpunkt kann ich mein Einverständnis zu jedem Zeitpunkt, ohne die Angabe von Gründen und ohne irgendwelche Nachteile widerrufen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Ich stimme zu, dass meine Blutprobe in anonymisierter Form zur weiteren Auswertung an ein Labor weitergegeben wird.

München, den

.....

Name Proband

.....

Name aufklärender Arzt

.....

Unterschrift Proband

.....

Unterschrift aufklärender Arzt

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Screeningbogen IFB – Probanden

1. **Neurologische Erkrankungen?** JA NEIN
Schwindel? Migräne? Epilepsie?

2. **Herz-Kreislauf Erkrankungen oder Vorerkrankungen?:** JA NEIN
Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Bluthochdruck? Sonstiges?

3. **Lungenerkrankungen?:** JA NEIN
Asthma, sonstiges?

4. **Psychiatrische Erkrankungen oder Vorerkrankungen:** JA NEIN
Depression? Angststörung - Platzangst?

5. **Psychiatrische Familienanamnese:** JA NEIN

6. **Aktuelle Medikation:**

7. **Operationen?** _____

8. **Missbrauch/Sucht? (Alkohol, Drogen, Beruhigungsmittel)** JA NEIN

8. Bei ♀ : Prä- Postmenopausal
Schwangerschaft /Stillzeit/ geplante Schwangerschaft? JA NEIN
Empfängnisverhütung (Spirale) JA NEIN

9. **MRT Kontraindikation:**
Schrittmacher / Metall / Tattoo/ Permanent Make-up: JA NEIN
EKG JA NEIN
LABOR JA NEIN
Kernspinerfahrung? _____ JA NEIN

10. **Aktuell andere Studienteilnahme:** JA NEIN

DANKSAGUNG

Die Liste mag lang erscheinen, aber ohne alle diesen Menschen wäre diese Doktorarbeit entweder gar nicht entstanden oder deren Entstehung wäre deutlich unangenehmer gewesen.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Oliver Pogarell bedanken für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die kollegiale Zusammenarbeit, den fachlichen Beistand und vor allem für die Möglichkeit diese Doktorarbeit in der Abteilung für Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung anfertigen zu dürfen. Ich bin sehr glücklich darüber nach wie vor ein Teil des Teams zu sein.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. Susanne Karch bedanken, die immer sehr geduldig, hilfsbereit und engagiert gewesen ist und von der ich unglaublich viel lernen konnte. Nicht zuletzt auch für die weitere gute Zusammenarbeit und das freundschaftliche Klima im gemeinsamen Büro. Zudem danke ich Mije Hartmann in unserem Sekretariat für die Organisation der alltäglichen Dinge, ohne die nichts funktionieren würde.

Den Mitarbeitern der Schwindelambulanz und der Radiologie in Großhadern, die zwischen Jahr 2011 und 2013 in diesem Projekt mitgewirkt haben sowie Frau Dr. med. Anna Länger und Dr. Daniel Keeser - vielen Dank für die Kooperationsbereitschaft, Hilfestellung und kollegiale Atmosphäre.

Vielen Dank an alle Probanden und Patienten die sich trotz der Angst und damit verbundenen Bedenken auf das Experiment eingelassen haben – ohne Menschen wie sie gäbe es diese, und unzählige weitere, Doktorarbeiten bzw. wissenschaftliche Publikationen nicht.

Meinen lieben Arbeitskolleginnen, den sogenannten EEG-Damen: Evi Beimler, Beate Dornheim, Irmi Fischer, Gabriele Löser, Nicole Obermüller und Irmi Hantschk, für jede gemeinsam getrunkene Tasse Kaffee, für die gute Laune und jedes aufmunternde Wort - bin ich Euch sehr dankbar, ohne Euch wäre es sicher nicht einfach gewesen. Irmi Hantschk gilt der besondere Dank auch als Freundin, zu der Du geworden bist, und als die geduldigste und unermüdeteste Deutschkorrekturin die ich kenne.

Allen Mitdoktoranden und Mitarbeitern für die gemeinsam verbrachte Zeit, sowohl in als auch außerhalb der Arbeit: Gregor Dunkel, Chris Höchtl, Daniela Krause, Sandra Bruns, Fabian Loy, Roman Nuber, Marco Paolini und Yannick Schulz.

Ferner möchte ich mich bei einem wichtigen Mitdoktoranden - Jens Klemme - für die schönen Momente des Lebens und für die „vielen Punkte und ganz wenigen Striche“ von ganzem Herzen bedanken.

Ins Ausland zu ziehen und von vorne anzufangen ist nie leicht, es ist aber immer halb so schlimm wenn man schnell wunderbare Freunde findet. Ich bin eine der Glücklichen, daher gilt mein Dank allen meinen bezaubernden Freunden hier in Deutschland und Österreich: Thurid Feldle, Karin Labek, Martina Mitterschiffthaler, Julia Olbrich, Johanna Raith, Larissa Richter, Sandra Schwarz, Maja Teklić und Tristan Vielkind – für die moralische, fachliche und schlicht menschliche Unterstützung und gemeinsame unvergessliche Zeit.

Ich möchte mich auch ganz herzlich bei der ganzen Familie Kert bedanken: Irmgard, Walter, Michael, Stefan, Silvia, Andrea und vor allem Peter – dafür, dass ihr in den ersten Jahren meiner „Immigration“ zur meiner Ersatzfamilie wurdet, das werde ich Euch nie vergessen. Dafür möchte ich auch Gerti und Toni Straubmeier sehr danken.

Zu wissen, dass auch in meiner Heimat Polen noch Menschen gibt, die auf mich warten, mich lieben und mich unterstützen gab mir viel Kraft und Zuversicht. Wir sehen uns selten aber ich weiß, dass ich immer auf Euch zählen kann: Anna Gaweł, für die langjährige Freundschaft und das Schwesterndasein. Małgorzata Lewandowska und Dominika Czarnota-Szałkowska ihr seid nun mal einzigartig und unersetzbar. Michał Górski, für den fachlichen und weniger fachlichen Rat. Mateusz Pronobis – Du warst mir beständig ein Fels in der Brandung.

Meiner verstorbenen Oma Cecylia, die seit dem ich ein Kind war, geglaubt hat, dass aus mir alles werden könnte. Meine Oma Urszula, die mich dazu brachte auf Deutsch singen zu können bevor ich überhaupt ein Wort verstehen konnte.

Und schließlich möchte ich mich bei meinen unersetzlichen Eltern bedanken, obwohl keine Worte das ausdrücken könnten, was ich fühle. Ich danke Euch für die bedingungslose Liebe, Unterstützung jeglicher Art und vor allem dafür, dass ihr mich wissen ließt, dass ich jederzeit mit oder ohne Dokortitel „nach Hause“ zurückkommen kann.

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Neurofunktionelle Aspekte von experimentell induzierter Angst
bei Patienten mit phobischem Schwankschwindel**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 06.02.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin: Agnieszka Chrobok

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 31.01.2013