

Aus dem
Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München
Diretor: Prof. Dr. med. Florian Holsboer

**Hyperventilation bei Patienten mit Panikstörung –
Eine funktionelle dopplersonographische Untersuchung
Zur Bestimmung der Vasomotorenreaktivität**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Claus Mahler
aus
Karlsruhe

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Strian

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. R. Schmid - Elsaesser

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Ströhle

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2005

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>III</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>V</i>
1 Einleitung	1
1.1 Angst - Panikstörung	1
1.1.1 Alltägliches Angsterleben.....	1
1.1.2 Angstkrankheiten: Klassifikation und Häufigkeit	1
1.1.3 Klinisches Bild der Panikstörung	4
1.1.4 Experimentelle Panikattacke	6
1.1.5 Die Rolle der Hyperventilation bei der Panikstörung.....	9
1.2 Die transkranielle Dopplersonographie	11
1.2.1 Vorteile der TCD	12
1.2.2 Physikalisch Grundlagen	13
1.2.3 Technische Grundlagen	15
1.2.4 Anatomische Grundlagen	16
1.3 TCD-Studien zur Untersuchung der zerebralen Autoregulation	17
1.4 Zerebrale Vasomotorenreaktivität	20
1.5 Funktionsdopplersonographische Methoden zur Bestimmung der zerebrovaskulären CO₂-Reaktivität	22
1.6 Problemstellung und Ziel der Arbeit	28
2 Methoden	30
2.1 Patienten und gesunde Kontrollpersonen	30
2.2 Methode	31
2.2.1 Psychometrische Untersuchung.....	31
2.2.2 Dopplersonographische Untersuchungen	32
2.2.3 CO ₂ -Partialdruck und Kreislaufparameter	33
2.2.4 Studiendesign und Untersuchungsablauf.....	33
2.3 Meßmethodisches Vorgehen	35
2.3.1 Mittlere CBFV- und mittlerer PECO ₂	35
2.3.2 Berechnung der Vasomotorenreaktivität	36
2.4 Statistische Auswertung	37

3	<i>Ergebnisse</i>	38
3.1	Auswertung der Voruntersuchung	38
3.2	Auswertung des TCD-Monitoring	39
3.2.1	Blutflußveränderungen bei Hyperventilation	39
3.2.2	PECO ₂ -Veränderungen bei Hyperventilation	41
3.2.3	Zerebrale Vasomotorenreaktivität bei Hyperventilation.....	42
3.2.4	Kreislaufparameter	43
4	<i>Diskussion</i>	46
4.1	Vergleichbare TCD-Studien	46
4.2	CO₂-Hypersensitivität bei Patienten mit Panikstörung	47
4.3	Regionale zerebrale Blutflußveränderungen bei Patienten mit Panikstörung im Provokationsversuch	49
4.4	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	52
4.5	Das Netzwerkmodell der Panikstörung	53
4.6	Autonome Reaktivität und zerebraler Blutfluss bei Patienten mit Panikstörung	56
4.6.1	Sympathische und parasympathische Regulation der zerebralen Durchblutung	58
4.6.2	Die Bedeutung von Locus ceruleus und Mandelkern	60
4.7	Die Rolle von Serotonin bei der Panikstörung	61
4.7.1	Neuroanatomie serotonerger Hirnstrukturen	61
4.7.2	Pharmakologische Untersuchungen.....	63
4.7.3	Vaskuläre und Zerebrovaskuläre Effekte von Serotonin	64
4.8	Serotonerge Dysfunktion bei Hyperventilation	66
5	<i>Zusammenfassung und Perspektiven</i>	69
	<i>Literaturverzeichnis</i>	72
	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	93
	<i>Tabellenverzeichnis</i>	94
	<i>Danksagung</i>	95
	<i>Lebenslauf</i>	96

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACA	Arteria cerebri anterior
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANH	Atriales natriuretisches Hormon
BA	Arteria basilaris
BFV	Blutflussgeschwindigkeit
CA	zerebrale Autoregulation
CBF	zerebraler Blutfluß
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CKST	chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp
CO ₂	Kohlendioxid
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CVR	zerebrovaskulärer Widerstand
DSM	Diagnostical and Statistical Manual for Psychiatric Diseases
EEG	Elektroencephalogramm
5-HT	5-Hydroxytryptamin; Serotonin
ICA	Arteria carotis interna
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Erkrankungen; 10. Revision
HPA-Achse	Hypothalamo-hypophysio-adrenaler Regelkreis
MCA	Arteria cerebri media
MFV	mittlere Strömungsgeschwindigkeit
min	Minute
O ₂	Sauerstoff
OA	Arteria ophthalmica
PCA	Arteria cerebri posterior
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PECO ₂	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
PI	Pulsatilitäts-Index
RI	Resistenz-Index
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
TCD	transkranielle Dopplersonographie
VA	Arteria vertebralis
VMR	Vasomotorenreaktivität

1 EINLEITUNG

1.1 Angst - Panikstörung

1.1.1 Alltägliches Angsterleben

Das Gefühl der Angst zählt ebenso wie Wut, Zorn oder Freude zu den natürlichen Gefühlsempfindungen des Menschen. Im Tierreich stellt die Angst einen zum Überleben notwendigen Faktor dar. Ihre Bedeutung liegt in der Funktion als Alarm- und Warnsystem in Situationen, die vom Individuum als bedrohlich, ungewiss oder unkontrollierbar wahrgenommen werden. Dabei bedarf es nicht der Notwendigkeit einer realen Gefahrensituation, denn auch allein der menschlichen Vorstellungskraft entsprungene Bedrohungen sind in der Lage, Angst auszulösen. Auf zunehmende Angst reagiert der Organismus mit steigender Erregung, d.h. zentralnervöse und hormonelle Prozesse versetzen den Körper in einen höheren Aktivitätsgrad, mit dem Ziel, drohende Gefahren abzuwenden. Diese natürliche und lebenswichtige Angst kann aber ebenso entgleisen, sich verselbstständigen und sich zu einer kranken, hilflosen Angst entwickeln (Strian 1995).

1.1.2 Angstkrankheiten: Klassifikation und Häufigkeit

Das angemessene Angstempfinden ist ein Bestandteil des alltäglichen Erlebens und Bedarf in der Regel keiner weitreichenden Behandlung. Allerdings kann sich die eskalierende Angst zu einer schweren und chronifizierenden Angstkrankheit entwickeln, den sogenannten primären Angstkrankheiten. Dabei handelt es sich um eigenständige Krankheitsbilder, die mit Sorgfalt diagnostiziert werden müssen. Die Differenzierung der einzelnen Angstformen erlaubt eine Unterteilung der primären Angstkrankheiten in charakteristische Angststörungen.

Tabelle 1. Einteilung der Angststörungen, modifiziert nach ICD-10.

Angststörungen	ICD-10
• Phobische Störungen	F40
- Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung	F40.0
- soziale Phobie	F40.1
- spezifische (isolierte) Phobien	F40.2
• Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	F41.0
• Generalisierte Angststörung	F41.1
• Angst und depressive Störung, gemischt	F41.2
• Möglicherweise den Angststörungen zugehörig	
- Zwangsstörung	F42
- posttraumatische Belastungstörung	F43.1

Von den primären Angstkrankheiten sind die Angstsymptome abzugrenzen, die im Rahmen einer internistischen oder zerebralen Grunderkrankung auftreten. Oft sind sie aber auch das Begleitsymptom von anderen psychiatrischen Erkrankungen, z.B. einer Depression, wodurch die Diagnose des Grundleidens oft erschwert wird. Eine Methode zur Einteilung dieser Angstsyndrome ist die Orientierung an den unterschiedlichen Organ- und Systemerkrankungen. So lassen sich die Ängste bei koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen unter dem Begriff eines Herzangstsyndroms zusammenfassen. Ebenso finden sich Angstsyndrome bei Epilepsie oder bei Hormon- und Stoffwechselstörungen. Im psychiatrischen Bereich beobachtet man Ängste bei Depression oder bei paranoider Schizophrenie (Strian 1995). Sekundäre Angstsyndrome erfordern u.a. die gemeinsame Therapie von Grunderkrankung und Angstsymptomatik (Tab.2).

Angstkrankheiten sind auch in anderen medizinischen Fachbereichen zu einem beachtlichen Anteil vertreten. In der allgemeinärztlichen Praxis wird bei etwa 15-20% der Patienten eine psychiatrische Diagnose gestellt, wobei es sich bei einem Drittel der Fälle um Angststörungen handelt. Insgesamt leiden Frauen doppelt so häufig unter Angststörungen wie Männer. Epidemiologische Aussagen über die Häufigkeit von sekundären Angstsyndromen lassen sich nur anhand der häufig verordneten Anxiolytika vermuten. Aussagekräftige Statistiken über die Prävalenzraten von

primären Angstkrankheiten lieferten drei verschiedenen Angstambulanzen in USA, England und Deutschland (Tab.3).

Tabelle 2. Körperliche und toxische Ursachen von Angstsyndromem nach Rosenbaum 1979.

<p>Kardiovaskulär: Angina pectoris, Arythmien, Herzversagen, Hypertonie, Hypovolämie, Myokardinfarkt, Synkope, Herzklappenfehler, Kollaps</p>
<p>Diätetisch: Koffeinüberdosierung, Natriumglutamat, MAO-Hemmer kombiniert mit tyraminhaltigen Speisen, Vitaminmangelkrankheiten</p>
<p>Medikamentös: Akathisie, Überdosierung von Anticholinergika und Digitalis-Präparaten, Halluzinogene, Hypotensiva, Stimulanzen (Amphetamine, Kokain u.ä.), Entzugssyndrome (Alkohol, Sedativa, Hypnotika)</p>
<p>Hämatologisch: Anämien</p>
<p>Immunologisch: Anaphylaxie, systemischer Lupus erythemathodes</p>
<p>Metabolisch: Überfunktion der Nebennieren (Cushing-Syndrom), Hyperkalzämie, Hyperkaliämie, Hyperthermie, Hyperthyreose, Hypokalzämie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hypothyreose, klimakterische Symptome, Porphyrrie (akut, intermittierende), Thyreotoxikose</p>
<p>Neurologisch: Enzephalopathie (infektiös, metabolisch und toxisch), essentieller Tremor, Temporallappenepilepsie, intrakranielle Massenblutung, Schwindel, Syndrom nach Commotio</p>
<p>Respiratorisch: Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonie, Pneumothorax, Lungenödem, Lungenembolie</p>
<p>Sezernierende Tumore: Karzinoid, Insulinom, Phäochromozytom</p>

Tabelle 3. Soziodemographische Angaben zu Angsterkrankungen (aus Gosciniak 1998).

Erkrankungsform	Lebenszeitprävalenz (% der Bevölkerung)	Störungsbeginn (Alter in Jahren)
• Angststörungen gesamt	15,0	
• Panikstörung (ohne Agoraphobie)	2,2	26 w > m
• Agoraphobie (mit u. ohne Panikanfälle)	5,0	27 w » m
• Soziale Phobie	2,0	17 w = m
• spezifische Phobie	8,5	8 w > m
• generalisiertes Angstsyndrom	4,0	23 w > m
• Zwangssyndrom	2,5	26 w = m
• PTSD	?	

PTSD= posttraumatische Belastungsstörung; w = weiblich, m = männlich

1.1.3 Klinisches Bild der Panikstörung

Das charakteristische Merkmal der Panikstörung ist die plötzliche und unerwartete sowie wiederkehrende Panikattacke. Dabei handelt es sich um Episoden mit extremer Angstintensivierung, meist losgelöst von realen Bedingungen und ohne Kontrollmöglichkeit. In ihrer Hilflosigkeit fürchten die Betroffenen häufig „verrückt zu werden“ und oft verspüren sie eine intensive Todesangst (Strian 1995).

Häufig ist ein intervallartiger Verlauf mit symptomatischen Episoden, die über Wochen und Monate andauern können. Die Anzahl der Panikattacken kann stark variieren und reicht von mehreren Attacken pro Tag bis hin zu wenigen im Monat. Unbehandelt zeigt die Erkrankung eine starke Tendenz zur Chronifizierung und Ausweitung des Krankheitsbildes. In einer vermeintlichen Gefahrensituation kann es zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten kommen, das nicht selten in eine folgenschwere Agoraphobie mündet. Die ursprünglich objekt- bzw. situationsunabhängigen Panikattacken werden dann in konkreten Zusammenhang mit dem Betreten von offenen Plätzen oder mit Menschenansammlungen gebracht. Erreicht das phobische Verhalten einen beherrschenden Charakter, erfolgt oft eine Vernachlässigung der täglichen Verpflichtungen und ein Rückzug in den häuslichen Bereich (Ebert 1999). Im Verlauf treten häufig depressive Störungen auf, so dass von einer

Komorbidität von Angst und Depression gesprochen werden kann. Dagegen ist der Übergang von einer Depression zu einer echten Angststörung selten. Aus prognostischer Sicht deutet die depressive Symptomatik auf einen schweren und chronifizierenden Verlauf hin (Kasper;Möller;Müller-Spahn 1997).

Symptomatik der Panikattacke

Die Panikattacke erreicht innerhalb von wenigen Minuten ein Maximum und klingt dann allmählich wieder ab. Durchschnittlich dauert die Attacke 20-30min, wobei Verläufe über mehrere Stunden selten sind. Das klinische Erscheinungsbild ist nicht einheitlich, und besteht aus unterschiedlichen körperlichen und psychischen Symptomen. Körperliche Beschwerden sind obligate Symptome einer Panikattacke und sind auch Bestandteil der diagnostischen Kriterien nach ICD-10.

Häufig führt die Wahrnehmung der ersten körperlichen Symptome zu einem sprunghaften Anstieg der Angst und die Panikattacke entwickelt eine Eigendynamik im Sinne eines circulus vitiosus. Diagnostische Schwierigkeiten treten bei den abortiven Panikattacken auf, die unter Umständen nur einzelne Symptome in Form von Depersonalisations-oder Derealisationserlebnissen aufweisen können (Strian 1995; Ebert 1999).

Tabelle 4. Körperliche und psychische Angstsymptome.

Psychische Symptome:	Körperliche Symptome:
<ul style="list-style-type: none"> • Derealisation, Depersonalisation • Angst vor Kontrollverlust • Angst verrückt zu werden, Todesangst • Überwältigende Furcht, Schrecken 	<ul style="list-style-type: none"> • Herzklopfen, Herzrasen, Palpitationen, Schweißausbruch, Hitze-/ Kälteschauer • Thoraxschmerz, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Beklemmung, Tremor • Benommenheit, Schwindel, Schwäche, Nausea, Übelkeit, Durchfall • Epigastrische Beschwerden, Mundtrockenheit • Gefühllosigkeit, Kribbelgefühl

1.1.4 Experimentelle Panikattacke

In zahlreichen Untersuchungen wurden experimentelle Methoden zur Provokation von Angst- und Panikattacken verwendet. Dazu zählen Studien mit CO₂-Inhalation, Hyperventilationsversuchen und Laktatinfusionen.

CO₂-induzierte Panikattacke

Patienten mit Panikstörung zeigen nach der Inhalation von CO₂-haltigen Gasgemischen eine deutlich höhere Panikrate als gesunde Probanden. Dabei sind die experimentell erzeugten Attacken weniger intensiv ausgeprägt, aber qualitativ mit natürlichen Panikattacken vergleichbar (Gorman et al.1984; van den Hout et al. 1984; Sanderson et al.1990).

Die Angaben über die Häufigkeit von CO₂-induzierten Panikattacken variieren, da z.T. erhebliche methodische Unterschiede bestanden und unterschiedliche Definitionskriterien einer Panikattacke zu Grunde lagen. Für Patienten mit Panikstörung wurden Panikraten von 29% - 90% angegeben und für Probanden von 0% - 55%. (Fyer et al.1987; Gorman et al.1988/1994; Woods et al.1986 /1988; Griez et al.1989; Sanderson et al.1990; Rapee et al.1992; Papp et al.1993; Papp et al.1997).

Woods et al. (1986) definierten eine Panikattacke durch das Auftreten von subjektiver Angst und mindestens vier weiteren Paniksymptomen. Damit ermittelten sie eine Inzidenz von 90% für CO₂-induzierte Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung. Allerdings wurden bei der Anwendung von strikteren Definitionskriterien, die zusätzlich die Präsenz von kognitiven Paniksymptomen forderten, niedrigere Panikraten registriert (Gorman et al. 1988; Sanderson et al. 1989; Rapee et al.1992; Papp et al. 1993; Biber et al. 1999). Fyer et al. (1987) und Woods et al. (1988) berücksichtigten das Kriterium der Ähnlichkeit von experimentell und natürlich erzeugten Paniksymptomen. Die ermittelte Rate von Holt et al. (1989) basierte lediglich auf Patientenangaben. Gorman et al. (1994) unterschieden zwischen dem subjektiven Urteil der Patienten und den objektiven Beobachtungen unabhängiger Untersucher.

In der folgenden Tabelle sind die ermittelten Panikraten aus verschiedenen Studien dargestellt.

Tabelle 5. Panikprovokation durch CO₂-Inhalation.

Studie	Methode	Teilnehmer	Panikrate (in%)
Woods et al. (1986)	5% CO ₂ / 95% O ₂	14 PD	90 bzw. 70
	Read rebreathing	22 Kontrollen	55 bzw. 18
Fyer et al. (1987)	35% CO ₂ / 65% O ₂	8 PD	63
	Gesichtsmaske	5 Kontrollen	0
Woods et al. (1988)	5% CO ₂ / Luft	14 PD	57
	Respiratory canopy	11 Kontrollen	0
	7,5% CO ₂ / Luft	8 Kontrollen	38
Gorman et al. (1988)	5% CO ₂ / Luft	31 PD	39
	Respiratory canopy	13 Kontrollen	8
	7% CO ₂ / Luft	9 PD	67
		6 Kontrollen	0
Sanderson et al. (1989)	5,5% CO ₂ / Luft	10 PD mit control	20
	Gesichtsmaske	10 PD ohne control	80
Holt et al. (1989)	5% CO ₂ / Luft	50 PD	46
	Mundstück	16 Kontrollen	6
Rapee et al. (1992)	5,5% CO ₂ / Luft	35 PD o. Agoraphobie	ca. 66
	Gesichtsmaske	40 PD m. Agoraphobie	ca. 64
		25 Kontrollen	ca. 12
Papp et al. (1993a)	35% CO ₂ / 65% O ₂	18 PD	72
	Gesichtsmaske	23 Kontrollen	4
Gorman et al. (1994)	5% CO ₂ / Luft	21 PD	71(subj.) / 29 (obj.)
	Respiratory canopy	17 Kontrollen	0 (subj.) / 7 (obj.)
	7% CO ₂ / Luft	19 PD	81(subj.) / 68 (obj.)
		17 Kontrollen	7 (subj.) / 12 (obj.)
Papp et al.(1997)	5% CO ₂ / Luft	51 PD	61 (subj.)/ 28 (obj.)
	Respiratory canopy	38 Kontrollen	8 (subj.) / 0 (obj.)
	7% CO ₂ / Luft	47 PD	72 (subj.) / 55 (obj.)
		38 bzw. 36 Kontrollen	19 (subj.) / 11 (obj.)
Biber et al. (1999)	35% CO ₂ / 65% Luft	28 PD mit resp. Symp.	79
	Gesichtsmaske	23 PD ohne resp. Symp.	48
Kent et al. (2001)	5% CO ₂ / Luft	50 PD	52
	Respiratory canopy	34 Kontrollen	8,8
	7% CO ₂ / Luft	48 PD	66,7
		32 Kontrollen	15,6

Erklärung zu Tabelle 5:

PD = Panic Disorder/Panikstörung; subj.: = Panikrate nach subjektiver Beurteilung der Teilnehmer; obj.: = Panikrate nach objektiver Beurteilung durch den Untersucher; control = Die Kontrollwahrnehmung wurde durch experimentelle Instruktionen manipuliert; resp. Symp. = Patienten mit dominierenden respiratorischen Symptomen bei Panikattacken.

In den angeführten Studien erfolgte die Zufuhr von CO₂-angereicherten Gas-mischungen nach Methoden, die auf drei üblichen Techniken basierten:

1. Das „respiratory canopy“-Verfahren mit Gaszufuhr über eine geschlossene Plastikhaube, die sich über den Kopf der Person stülpt (Gorman et al.1984).
2. Die „Read rebreathing“-Methode mit Rückatmung über ein Mundstück bei verschlossener Nase (Woods et al.1986).
3. Verwendung einer Mund und Nase bedeckenden Gesichtsmaske, über die mit positivem Druck ein Gasgemisch zugeführt wird (Rapee et al.1992).

Neben der Inhalationstechnik ist das Mischungsverhältnis der verwendeten Gase zu beachten. Einige Untersucher verabreichten hochdosiertes 35%-iges CO₂ mit 65% O₂ (Fyer et al.1987; Papp et al.1993; Biber et al. 1999). In anderen Studien wurden 5-7,5%-ige CO₂-Konzentrationen mit purem Sauerstoff (Woods et al.1986) oder normaler Luft gemischt (Gorman et al.1988).

Panik bei Hyperventilation

Gorman et al. (1984) beobachteten Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch, die weder mit natürlichen noch mit CO₂-bzw. Laktat-induzierten Attacken vergleichbar waren. Andere Patienten mit Panikstörung gaben an, dass die Symptome einer freiwilligen Hyperventilation große Ähnlichkeit mit denen einer spontan eintretenden Panikattacke aufweisen (Spinhoven et al.1991)

Zwischenzeitlich belegen kontrollierte Studien die experimentelle Provokation von Panikattacken im Hyperventilationsversuch. Dabei wurden für Patienten mit Panikstörung Panikraten von 13% - 58% angegeben (Gorman et al.1994; Maddock&Carter 1991). Allerdings existieren auch Studien, die das Auftreten von hyperventilationsbedingten Panikattacken nicht belegen (Rapee 1986; Griez et al.1988).

Tabelle 6. Panikrate im Hyperventilationsversuch.

Studie	Methode	pCO ₂ - Meßtechnik	Teilnehmer	Panikrate (in%)
Gorman et al. (1984)	Hyp.: 15min	keine	12 PD	25
			4 Kontrollen	0
Rapee (1986)	Hyp.: 90sec pCO ₂ < 25mmHg	CO ₂ -Analyzer Binos 1	20 PD	0
Griez et al. (1988)	Hyp.: 4min Pet CO ₂ < 2,5%	Kapnograph Gould Godart	11 PD	0
			8 Kontrollen	0
Gorman et al. (1988)	Hyp.: 15min pCO ₂ ca.25mmHg	Blutprobe arteriell/venös	30 PD	23
			13 Kontrollen	0
Maddock & Bermudz (1990)	Hyp.: 8min pCO ₂ < 20mmHg	Kapnograph	8 PD	50
			6 Kontrollen	0
Maddock & Carter (1991)	Hyp.: 8min pCO ₂ < 20mmHg	Kapnograph Godart	12 PD	58
			9 Kontrollen	8
Spinhoven et al. (1991)	Hyp.: 2-3min Fet CO ₂ < 2,5%	Kapnograph Godart-MK2	48 PD	21
Rapee et al. (1992)	Hyp.: 90sek pCO ₂ < 25mmHg	CO ₂ -Analyzer infrarot	40 PD mit Ag	ca. 53
			35 PD	40
			25 Kontrollen	ca.8
Whittal et al. (1994)	Hyp.: 2min	keine	13 PD	37
			16 PD infreq	33
Gorman et al. (1994)	Hyp.: 15min	keine	23 PD	30 (subj.)/13 (obj.)
			18 Kontrollen	0 (subj.)/0 (obj.)

Ag.: = Agoraphobie; KP=Kontrollpersonen;PD = Panic Disorder/Panikstörung, PD infreq.: =Patienten mit unregelmäßig auftretenden Panikattacken; subj.: = Panikrate nach subjektiver Beurteilung der Teilnehmer; obj.: = Panikrate nach objektiver Beurteilung durch den Untersucher

1.1.5 Die Rolle der Hyperventilation bei der Panikstörung

Patienten mit Panikstörung berichten häufiger über Hyperventilations Symptome als Patienten mit anderen Angststörungen und gesunde Personen (Holt et al.1989; Maddock &Carter 1991). Außerdem zeigten Patienten mit Panikstörung einen signifikant niedrigeren endexpiratorischen CO₂-Partialdruck in Ruhe als Patienten mit generalisierter Angststörung sowie einen erniedrigten arteriellen CO₂-Partialdruck in

der Posthyperventilationsphase, als Indiz für eine prolongierte Hyperventilation nach abgelaufener Panikattacke (Rapee 1986; Gorman et al.1988). Inzwischen existieren Behandlungsmethoden mit gezieltem Atemtraining, die auf der Vorstellung basieren, dass typische Paniksymptome wie Schwindel, Brustschmerz usw. auf einem abnormen Atemmuster (z.B. Hyperventilation) beruhen und durch neu erlernte Atemtechniken reduziert werden können (Papp et al.1993b).

Die Bedeutung der Hyperventilation führte zu kontroversen Erklärungsmodellen. Einerseits wurde die Hyperventilation als kausaler Faktor einer Panikattacke betrachtet, während andere die Hyperventilation als Konsequenz einer panikartigen Erregung einstufen, die möglicherweise durch hypersensitive CO₂-Chemorezeptoren induziert wird (Ley 1985;Hibbert et al.1989;Holt et al.1989;de Ruiter et al.1992; Papp et al.1993b; Klein 1993).

Die Hyperventilationstheorie

Agoraphobiker mit Furcht vor Panikattacken gaben eine große Ähnlichkeit zwischen Hyperventilationssymptomen und einer natürlichen Attacke an (Garssen et al.1983). Nicht zuletzt deshalb wurde die Panikattacke als Folge einer synergistischen Wechselwirkung zwischen Hyperventilation und Angst betrachtet. Demnach führt die Hyperventilation zu einer respiratorischen Alkalose mit Symptomen wie z.B. Schwindel und Palpitationen, die rasch an Intensität zunehmen, bis ein Zustand von Angst und Furcht erreicht wird. Im Sinne einer Eigendynamik aktiviert die Angst das sympathische Nervensystem mit weiterer Zunahme der Atemfrequenz und rapider Beschleunigung der Panikattacke (Ley 1985). Agoraphobiker mit Panikattacken bestätigten, dass die Symptome einer hyperventilatorischen Hypokapnie dem eigentlichen Angsterleben vorausgehen. Allerdings korrigierte Ley seine Theorie zu Gunsten der Annahme, dass die Angst während einer Hyperventilations-induzierten Panikattacke das direkte Resultat von ernsthafter Dyspnoe ist, wie z.B. Atemnot (Ley 1989)

Obwohl Studien mit transkutanem CO₂-Partialdruck-Monitoring auf das gemeinsame Auftreten von Hyperventilation und Panik hinweisen, bezweifeln einige Untersucher den panikogenen Effekt einer Hyperventilation (Hibbert et al. 1988/1989; de Ruiter et al.1989).

Die Kognitive Theorie

Biologische Erklärungsmodelle führen den panikogenen Effekt einer Hyperventilation auf biochemische Veränderungen zurück, während das kognitive Modell einen alternativen Ansatz auf psychologischer Ebene bietet (Clark 1986). Der Kognitiven Theorie zufolge wird Angst und Furcht durch die fatale Fehldeutung von körperlichen Sensationen hervorgerufen. Beide Faktoren verstärken sich gegenseitig im Sinne eines Circulus vitiosus und induzieren die Ausbildung einer Attacke. Die Missinterpretation von körperlichen Symptomen beschränkt sich nicht nur auf klassische Angstsymptome, sondern betrifft auch Sensationen, wie sie bei emotionaler und physischer Belastung auftreten. Dadurch löst sich die Panikattacke von der Notwendigkeit einer vorangehenden Angst und erhält den Charakter einer spontan eintretenden Attacke, wie z.B. bei einer agoraphobischen Panikreaktionen. Insgesamt bleibt aber allen Stimuli gemeinsam, dass sie vom Betroffenen bedrohlicher interpretiert werden als sie in Wirklichkeit sind. Zwischenzeitlich wurde nachgewiesen, dass eine rein kognitive Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Paniksymptome und des panikunabhängigen körperlichen Befindens bei Patienten mit Panikstörung führte (Schmidt et al.2003)

Theorie der CO₂-Hypersensitivität

Die Beobachtung von CO₂-induzierte Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung führte zu der Theorie eines hypersensitiven zentralen CO₂-Rezeptorensystems, der sogenannten „suffocation false alarm theory“ (Klein 1993). Demzufolge verursachen Spontanentladungen von zentralen CO₂-Chemorezeptoren mit erniedrigter Reizschwelle sowohl eine Hyperventilation wie auch eine Dyspnoe. Im Verlauf entwickeln die Patienten dann einen Adaptationsmechanismus in Form einer chronischen Hyperventilation, mit dem Ziel einen möglichst niedrigen CO₂-Partialdruck zu erreichen (Papp et al.1993b).

1.2 Die transkranielle Dopplersonographie

Das Ziel der im Folgenden dargestellten Untersuchungsmethode war die Erfassung von funktionellen Blutflußveränderungen in der A. cerebri media (MCA) bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch. Die Grundlage für Funktionsunter-

suchungen an der MCA wurde durch die Entwicklung der Transkraniellen Dopplersonographie (TCD) geschaffen, die in der vorliegenden Hyperventilationsstudie als Untersuchungsmethode der Wahl eingesetzt wurde. Die Studienplanung basierte auf früheren TCD-Hyperventilationsstudien, bei denen zerebrale Blutflußveränderungen in der A. basilaris (BA) bei Patienten mit Panikstörung gemessen wurden. Jedoch existierte derzeit keine standardisierte Untersuchungsmethode zur Erfassung von hyperventilationsbedingten Blutflussveränderungen in der MCA.

1.2.1 Vorteile der TCD

Die Anwendung der konventionellen Dopplersonographie erlaubte nur die Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße, dagegen waren zuverlässige Messungen an den intrazerebralen Gefäßen nicht möglich. Mit der TCD konnte die Schädelkalotte als Schallhindernis überwunden werden, wodurch gezielte Messungen an den Intrazerebralgefäßen mit exakter Tiefenlokalisierung ermöglicht wurden (Aaslid et al.1982).

Heute ist die TCD eine kostengünstige Untersuchungsmethode, die mit einem geringen zeitlichen und technischen Aufwand durchgeführt werden kann. Sie ist beliebig oft durchführbar und eignet sich deshalb gut für Verlaufskontrollen und Monitoringuntersuchungen. Zwischenzeitlich sind viele Gesundheitseinrichtungen mit modernen und mobilen Ultraschallgeräten ausgestattet, was die hohe Verfügbarkeit der Untersuchungsmethode sichert. In Anbetracht der Tatsache, dass Patienten mit Panikstörung meist äußerst sensibel auf medizinische Untersuchungen reagieren, liegen die Vorteile der TCD in dem nicht invasiven und schmerzfreien Vorgehen, sowie dem Fehlen von furchterregenden Untersuchungsgeräten. Für unsere Studie war es besonders wichtig, eine Untersuchungsmethode zu wählen, die möglichst wenig Erwartungsängste provoziert, um eine unerwünschte Beeinflussung der Messergebnisse zu verhindern.

1.2.2 Physikalisch Grundlagen

Dopplershift (Δf)

Bei der Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) macht man sich den Dopplereffekt zu Nutzen. Die Frequenzdifferenz zwischen emittierter und reflektierter Schallwelle wird als Dopplershift (Δf) bezeichnet und lässt sich folgendermaßen berechnen:

$$\Delta f = \frac{2 \cdot v \cdot f}{c}$$

Dabei ist Δf von der Schallgeschwindigkeit c , der Objektgeschwindigkeit v und der emittierten Frequenz f abhängig. Betrachtet man die Schallgeschwindigkeit und die Frequenz als konstante Größen, so ist Δf direkt proportional zur Objektgeschwindigkeit v .

Tatsächlich trifft der Sendestrahл in einem Winkel α auf die Flussrichtung der Blutpartikel ein. Dieser Umstand wird in folgender Gleichung berücksichtigt:

$$\Delta f = \frac{2 \cdot v \cdot f \cdot \cos \alpha}{c}$$

Bei Beschallung von intrakraniellen Gefäßen wird von einem Winkel $< 30^\circ$ ausgegangen, wodurch $\cos \alpha > 0,87$ wird. Dadurch reduziert sich der Messfehler auf einen Wert kleiner 13%.

Relativ genau kann die CBFV nach folgender Formel berechnet werden:

$$v = \frac{\Delta f \cdot c}{2 \cdot f}$$

Im Hirngewebe beträgt die Schallgeschwindigkeit $c = 1560$ m/s, was bei einer Sendefrequenz von $f = 2$ MHz zu der vereinfachten Gleichung führt:

$$v = 39 \cdot \Delta f$$

wobei v in cm/s und Δf in KHz angegeben wird. Demnach entspricht eine Dopplervershift von 1 KHz einer Flußgeschwindigkeit von ca. 40 cm/s.

Signalverarbeitung

Die bisherige Darstellung bezieht sich auf die Schallwellenreflexion von singulären Teilchen. Tatsächlich finden im beschallten Gefäßabschnitt -dem "Sample-Volumen"-multiple Schallreflexionen statt, die durch eine Vielzahl von Blutpartikeln mit unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit verursacht werden. Der Empfänger erhält also ein breites Spektrum reflektierter Schallwellen mit unterschiedlicher Frequenz. Mittels Fourieranalyse („fast Fourier transformation“) können die einzelnen Komponenten des Frequenzspektrums berechnet werden und im Koordinatensystem gegen die Zeit aufgetragen werden, was sich visuell als Doppler-Pulskurve darstellt.

Unter bestimmten Bedingungen (z.B. konstanter Gefäßdurchmesser, Abwesenheit von Gefäßnebenästen) ist es möglich, durch das Gewichten jeder Komponente im Dopplerspektrum nach ihrer Häufigkeit, die mittlere Strömungsgeschwindigkeit im „Sample-Volumen“ zu berechnen (Arts 1972). Allerdings bürgerte es sich ein, die obere Begrenzungslinie der Doppler-Pulskurve ($=V_{\max}$) über einen oder mehreren Herzzyklen zu mitteln, woraus sich dann ein Geschwindigkeitsparameter ergibt, der als V_{mean} bezeichnet wird. Dieses Vorgehen findet seine Berechtigung bei konstantem Blutfluß, laminärer Strömung und konstantem Blutdruck (Aaslid 1992).

Pulsatilität

Die zwei bekanntesten Maße zur Quantifizierung des arteriellen Widerstandes stellen folgende dimensionslose Indizes dar:

Resistenz- oder Widerstandsindex (RI) von Pourcelot:

$$RI = \frac{V_s - V_d}{V_s}$$

Pulsatilitätsindex (PI) von Gosling:

$$PI = \frac{V_s - V_d}{V_{\text{mean}}}$$

1.2.3 Technische Grundlagen

Der piezoelektrische Effekt

Der Ultraschallerzeugung liegen Beobachtungen an Kristallen zugrunde, die als das Phänomen des piezoelektrischen Effekts bezeichnet werden. Dabei kommt es infolge einer mechanischen Verformung von Quarzkristallen zur Dipol-Bildung. Beim Anlegen einer Wechselspannung, kommt es zu einer Formveränderung und zur Bildung von Schallwellen. Dies wird als umgekehrter piezoelektrischer Effekt bezeichnet, der sogenannten Elektrostriktion. Moderne Ultraschallgeräte besitzen meist piezoelektrische Elemente in Form von kleinen Keramikscheiben.

Die Pulswellen-Dopplersonographie

In der TCD hat sich die „Pulsed-Wave“-Technik etabliert, bei der eine Sonde gleichzeitig als Schallsender und Empfänger eingesetzt wird. Dabei gibt die Sonde in regelmäßigen Abständen kurze Wellenzüge („bursts“) mit genau festgelegter Frequenz ab, deren Schallechos in den freien Zeitintervallen gemessen werden.

Durch die Berechnung der Zeitdifferenz (Δt) zwischen Emission und Immission läßt sich die Tiefe des beschallten Objektes bestimmen. Die Tiefe D ergibt sich bei bekannter Schallgeschwindigkeit c aus der Formel:

$$D = \frac{\Delta t \cdot c}{2}$$

Die Pulswiederholungsfrequenz („pulse repetition frequency“) limitiert die Messung der maximalen zerebralen Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) mit zunehmender Eindringtiefe, weil bei der Beschallung tiefliegender Gefäße, weniger Pulse pro Zeiteinheit gesendet werden können. Damit werden die Anzahl der maximal berechenbaren Dopplershifts und somit auch die maximal meßbare CBFV begrenzt. Die Nyquist-Frequenz legt die obere Grenze fest, bis zu der Dopplershifts berechnet werden können. Sie entspricht der halben Pulswiederholungsfrequenz.

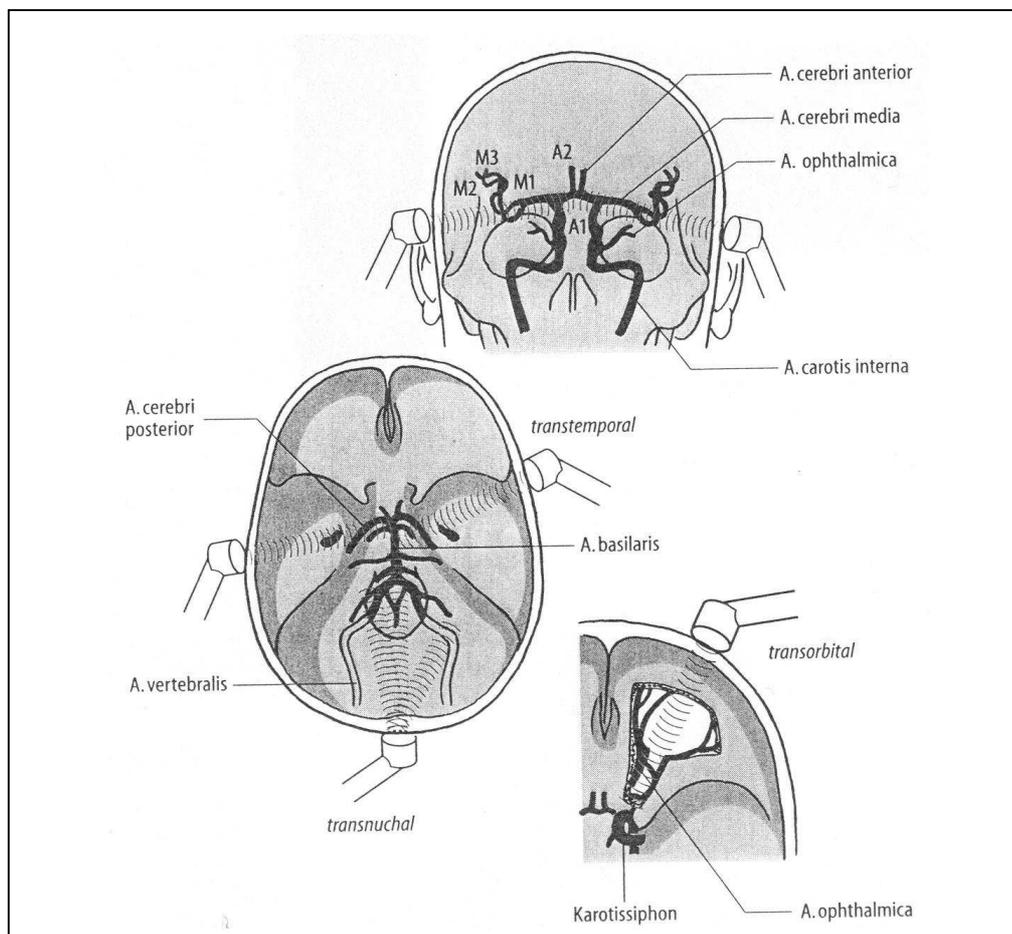
1.2.4 Anatomische Grundlagen

TCD-Messungen werden an Punkten mit geringer Knochendichte durchgeführt, den sogenannten „Knochenfenstern“. Zur Ortung der Intrazerebralgefäße bieten sich unterschiedliche Zugänge an.

- Temporalschuppe: MCA, T-Gabelung der A. carotis interna (ICA), A. cerebri anterior (ACA), P₁- und P₂-Segment der A. cerebri posterior (PCA)
- Orbita: A. ophthalmica (OA), Karotissiphon
- Transnuchal: A. vertebralis (VA), A. basilaris.(BA)

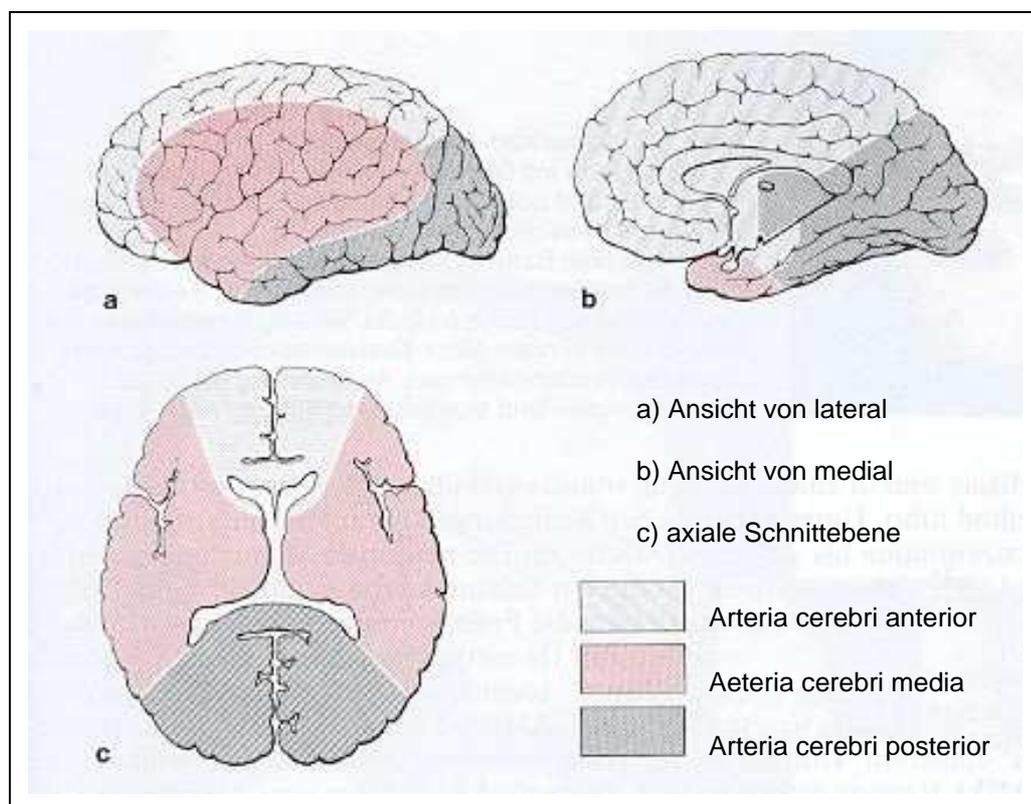
Bei der Gefäßidentifizierung werden die Eindringtiefe, die Blutflußrichtung, die Geschwindigkeit sowie der Beschallungswinkel berücksichtigt. Häufige Störfaktoren sind fehlende Knochenfenster oder Gefäßanomalien. Generell läßt sich die MCA am zuverlässigsten darstellen.

Abbildung 1. Darstellung der Schallfenster nach Berlit 1994 (aus Diehl•Berlit 1996).



Die MCA, ACA und PCA gehen vom Circulus arteriosus wilisii ab und unterteilen die Großhirnhemisphäre in drei Gefäßterritorien. In Abbildung 2 sind die Hirnregionen dargestellt, die von der jeweiligen Hirnarterie und ihren Nebenästen perfundiert werden. Über einen temporalen Zugang kann mittels TCD die Blutflussgeschwindigkeit in den MCA-, ACA- und PCA- Segmenten ermittelt werden, wodurch Rückschlüsse auf die regionale Hirndurchblutung ermöglicht werden.

Abbildung 2. Gefäßterritorien der Aa. Cerebri anterior, media und posterior (nach Masuhr 1998)



1.3 TCD-Studien zur Untersuchung der zerebralen Autoregulation

Die zerebrale Durchblutungsregulation wird hauptsächlich durch den Gefäßdurchmesser der kleinen Zerebralarterien und Hirnarteriolen kontrolliert. In Abhängigkeit vom Kontraktionszustand der glatten Gefäßmuskulatur verändert sich der zerebrovaskuläre Widerstand (CVR) und somit die Durchblutung der nachgeschalteten Hirnareale. Die Veränderung des Gefäßlumens ist der wichtigste Mechanismus zur Regulierung des CVR, weil sich der Widerstand in der vierten Potenz zum Gefäßradius verändert.

Für die Gehirndurchblutung ist eine konstante Perfusion durch autoregulative Prozesse der zerebralen Widerstandsgefäße charakteristisch. Bei erhöhtem arteriellen Druck werden transmurale Druckschwankungen durch eine Vasokonstriktion beantwortet, dagegen führt ein erniedrigter Druck zu einer zerebralen Vasodilatation. Diese myogene Autoregulation findet ihre Grenzen in der maximalen Kontraktions- und Dilatationsfähigkeit der Widerstandsgefäße. In der Regel werden Blutdruckschwankungen zwischen 60 und 140 mmHg ohne signifikante Blutflußveränderungen kompensiert. Außerhalb dieser Grenzen können Blutdruckveränderungen nicht mehr gegenreguliert werden und führen zu einem blutdruckpassiven Verhalten der Hirndurchblutung.

Metabolische Mechanismen, insbesondere CO_2 , sind die wichtigsten Steuerungsfaktoren für die zerebrale Autoregulation (CA). Der neuronalen Regulation wird eine untergeordnete Rolle zugeschrieben.

In Studien wurde der zerebrale Perfusionsdruck mit unterschiedlichen Methoden verändert, um eine autoregulatorische Reaktion zu provozieren. Dabei wurde zwischen der dynamischen und der statischen Autoregulation differenziert.

Zur Untersuchung der dynamischen Autoregulation wurde eine abrupte Blutdrucksenkung durch Entleerung von Blutdruckmanschetten induziert, um anschließend den Blutdruck mit der CBFV zu vergleichen (Aaslid et al.1989, 1991; Newell et al.1994; Tiecks et al.1995a). Die dynamische Autoregulation liefert Informationen über die Latenzzeit zwischen Blutdruckmanipulation und CVR-Veränderungen.

Bei der Bestimmung der statischen Autoregulation werden länger andauernde Blutdruckveränderungen erzeugt, z.B mit Phenylephrin (Tiecks et al.1995a). Die statische Messung beschreibt den Gesamteffekt der autoregulatorischen Prozesse auf den CVR.

Bei TCD-Messungen während einer orthopädischen Elektivoperation wurde eine gute Korrelation zwischen der statischen und dynamischen CA nachgewiesen. Die Messungen wurden bei 10 Patienten bilateral an der MCA durchgeführt. Einerseits bei intakter CA während einer Propofol-Anästhesie und bei manipulierter CA durch Isofluran (Tiecks et al.1995a).

Generell besteht bei TCD-Untersuchungen die Bedingung eines konstanten Gefäßkalibers an der Ableitungsstelle, um relative CBFV-Veränderungen als relative Flußvolumenveränderungen interpretieren zu können. Im Falle der MCA gibt es fundierte Hinweise, die eine Kaliberkonstanz belegen. Aaslid et al. (1991) untersuchten in einer TCD-Studie die dynamische CA bei 9 gesunden Probanden mit simultaner Ableitung der CBFV an der MCA und an der Sinusvene. Die gute Übereinstimmung zwischen der CBFV-Messung und der zerebralen Blutflußbestimmung weist darauf hin, dass keine wesentlichen Kaliberschwankungen der MCA stattfanden. Die Kaliberkonstanz der MCA wurde auch durch die direkte Beobachtung während einer Craniotomie bestätigt, wobei keine signifikanten Kaliberänderungen nach Blutdruckveränderungen auftraten (Giller et al. 1993).

Newell et al. (1994) bestimmten intraoperativ bei 7 Patienten mit ICA-Erkrankungen die dynamische CA mittels Manschettenmethode. Dabei wurde ein TCD-Monitoring der MCA mit simultaner Elektro-flow-Messung in der ipsilateralen ICA durchgeführt. Die Blutdrucksenkung (mittel 17,7 mmHg) führte in der MCA zu einem Abfall der CBFV auf 80,2% des Ruhewertes und in der ICA zu einem Abfall des zerebralen Blutflussvolumen auf 80,3%. Das Ergebnis zeigt, dass die CBFV-Veränderungen in der MCA genau mit den Flußvolumenveränderungen in der ICA korrelieren. Daraus folgerten die Untersucher die Stabilität des MCA-Durchmessers.

Larsen et al. (1994) bestimmten bei 12 gesunden Personen den zerebralen Blutfluss (CBF) mittels SPECT¹ und dem Fick'schen Prinzip sowie die CBFV in der rechten MCA mittels TCD nach Induktion von Blutdruckschwankungen (durch Vakuumpumpe, Labetalol und Trimethaphan). Die Messungen zeigten eine enge Korrelation zwischen CBF und CBFV -Veränderungen in der MCA. Demnach stellt die TCD eine verlässliche Methode zur Beurteilung von zerebralen Blutflussveränderungen dar.

Diehl et al. (1995) untersuchten die dynamische CA mit einem Verfahren das keine pharmakologische oder apparative Blutdruckmanipulation erforderte. Dabei wurden bei einer Atemfrequenz von 6/min sinusförmige Oszillationen in der Blutdruckkurve erzeugt, die sich auf die CBFV-Kurve in der MCA übertrugen. Eine intakte CA geht

¹ Single-Photon-Emission-Computertomographie

mit einer Linksverschiebung (=positive Phasenverschiebung) der CBFV-Kurven gegenüber der Blutdruckkurve einher. Gemäß den Hochpaßfilter-Eigenschaften der CA sollte die positive Phasendifferenz einen theoretischen Wert von bis zu 90° erreichen. Bei 50 gesunden Probanden ergab sich eine mittlere positive Phasendifferenz von $70,5^\circ$ (SD=29,8). Die Phasendifferenz war erwartungsgemäß signifikant reduziert bei Patienten mit okklusiver zerebrovaskulärer Erkrankung oder arteriovenöser Malformation. Demnach gilt die frequenzanalytisch bestimmte Phasendifferenz zwischen CBFV und ateminduzierten Blutdruckschwankungen als reliabler Parameter zur Quantifizierung der CA.

In der Studie von Aaslid et al. (1991) wurde die autoregulatorische Reaktion nach kurzzeitiger Kompression der A. carotis communis in Abhängigkeit von einer Hyperventilation untersucht. Das Manöver bedingte in der ipsilateralen MCA einen Abfall der V_{\max} um 37% bei Normokapnie und um 34% bei Hypokapnie. Nach Kompressionsende zeigte sich ein scharfer Anstieg der V_{\max} mit einer durchschnittlichen Dauer von 108 ms. Dieser Peak, der nach 200 ms in keinem Fall mehr auftrat, wurde als Ausdruck der abrupten Arterienfüllung mit angestautem Blut interpretiert. Die autoregulatorischen CBFV-Veränderungen traten nach einer Latenzzeit von 1 s auf und zeigten einen $p\text{CO}_2$ abhängigen Kurvenverlauf ($p\text{CO}_2=22$ mmHg bzw. 38 mmHg). Nach Kompressionsende stieg die V_{\max} bei Hypokapnie (36%) signifikant stärker an als bei Normokapnie (17%) und fiel dann so stark ab, daß eine gegenregulatorische Reaktion zum Erreichen der ursprünglichen CBFV notwendig war. Während Normokapnie erreichte die CBFV kontinuierlich ihren Ausgangswert ohne eine vergleichbare Regulationsphase. Der Blutdruck in der A. brachialis blieb konstant.

1.4 Zerebrale Vasomotorenreaktivität

Definition

Der Begriff zerebrale Vasomotorenreaktivität (VMR) bezeichnet das Ausmaß der CBF-Veränderungen infolge einer Stimulation durch gefäßaktive Reize. Dabei führen unterschiedlich stark ausgeprägte vasokonstriktive- und dilatatorische Effekte zu einer konsekutiven Abnahme bzw. Zunahme des CBF (Diehl 1996).

Validität der TCD-Untersuchung

Dahl A. et al. (1992) überprüften die Zuverlässigkeit der TCD zur Bestimmung der zerebralen VMR im Vergleich mit bereits etablierten Techniken.

Dazu wurde bei 43 zerebrovaskulär erkrankten Patienten die CBFV beidseits in der MCA vor und nach Verabreichung von Acetazolamid gemessen und dann mit den regionalen zerebralen Blutflussveränderungen in den nachgeschalteten Hirnarealen verglichen. Der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) wurde mittels Xenon-133-Inhalation und SPECT-Technik bestimmt. Bei 86 untersuchten Gefäßen erreichte die TCD-Messung in 74 Fällen ein übereinstimmendes Ergebnis mit der SPECT-Untersuchung. Die TCD-Methode zeigte Defizite bei der Erfassung von geringfügigen Blutflussveränderungen. Allerdings wurden mit der TCD-Methode alle Patienten identifiziert, die in der SPECT-Untersuchung einen deutlich verminderten rCBF aufwiesen.

Am Beispiel einer theoretischen Überlegung veranschaulicht Dahl das Verhältnis zwischen CBFV und zerebralem Blutfluß. Zum einen ist das Flußvolumen (Q) in einem Gefäß durch folgende Gleichung definiert:

$$Q = V \cdot A \quad (\text{mit } V = \text{CBFV in cm/s und } A = \text{Querschnittsfläche})$$

Beachtet man bei der Anwendung von Tracermethoden, daß der rCBF in ml/100g Hirngewebe/min gemessen wird, so ergibt sich das Flußvolumen (Q') im Versorgungsgebiet einer Arterie durch die Gleichung:

$$Q' = \text{rCBF} \cdot T \quad (\text{mit } T = \text{Gewicht des Hirnareals in 100g})$$

Nach Vereinigung beider Gleichung und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass:

$$Q = 1/60 Q'$$

entspricht, ergibt sich folgende Beziehung:

$$\text{rCBF} \cdot T = V \cdot A \cdot 60 \quad \text{oder} \quad V = 1/60 \cdot \text{rCBF} \cdot T/A$$

Die Gleichung zeigt, daß Veränderungen der Flußgeschwindigkeit V auf Veränderungen im rCBF zurückzuführen sind, solange der Gefäßquerschnitt A und das Hirnareal T konstant bleiben. Tatsächlich ergab sich eine signifikant positive

Korrelation zwischen dem absoluten Anstieg des rCBF [ml/100g/min] und dem prozentualen Anstieg der CBFV nach Gabe von Acetazolamid (rechts: $r=0,67$; links: $r=0,55$).

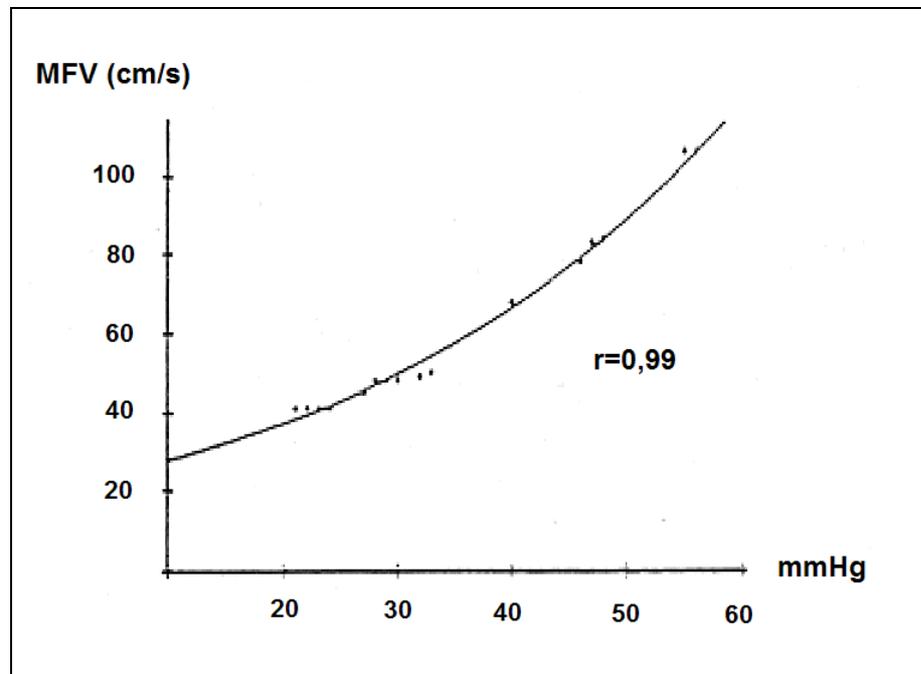
Müller et al. (1995) bestimmten die VMR mittels TCD bei 74 Patienten mit ein- oder beidseitiger Karotisokklusion. Sie registrierten CBFV-Veränderungen in der MCA nach Gabe von Acetazolamid und beim Anhalten des Atems („Breath-holding“-Manöver). Außerdem wurden bei 18 Patienten mittels Xe-Computertomographie die rCBF-Veränderungen im MCA-Versorgungsgebiet nach Acetazolamid-Gabe bestimmt. Durch eine lineare Regressionsanalyse wurde die Übereinstimmung aller drei Untersuchungstechniken festgestellt. Hierbei korrelierte der absolute Anstieg der CBFV im „Breath-holding“-Manöver und der prozentuale rCBF-Anstieg mit $r=0,4332$. Die Korrelation zwischen der prozentualen VMR und dem absoluten Anstieg des rCBF im MCA Gebiet war mit $r=0,4580$ vergleichbar.

1.5 Funktionsdopplersonographische Methoden zur Bestimmung der zerebrovaskulären CO₂-Reaktivität

Doppler-CO₂-Test

Markwalder et al. (1984) untersuchten die CBFV in der MCA während Hyperventilation und bei Inhalation von 5- bzw. 7%-igen CO₂-Luftgemischen. Beim Auftragen der CBFV gegen den endexpiratorischen CO₂-Partialdruck (PECO₂) zeigte sich ein exponentieller Anstieg der CBFV bei zunehmendem PECO₂. Dabei stellt die kapnometrische Messung des PECO₂ ein gutes Schätzmaß für den intraarteriellen CO₂-Partialdruck dar (Diehl 1996).

Abbildung 3. Abhängigkeit der mittleren Strömungsgeschwindigkeit in der MCA (cm/s) vom PECO₂-Gehalt (mmHg). Modifiziert nach Markwalder et al. (1984)



Der Kurvenverlauf ließ sich durch die Funktion:

$$y = a \cdot e^{bx}$$

beschreiben, mit $y = V$ (cm/sec), $x = \text{PECO}_2$ (mmHg), a als theoretische Größe, die V bei einem PECO_2 von 0 mmHg repräsentiert und b als korrespondierende Größe zur CO_2 -Reaktivität (CBFV-Veränderung / PECO_2 -Veränderung).

Die vollständigen Meßdaten von 28 Probanden ergaben für b einen Wert von $0,034 \pm 0,004$ pro mmHg. In Abhängigkeit von variierenden $p\text{CO}_2$ -Drücken läßt sich daraus eine korrigierte Flußgeschwindigkeit (V -korr.) berechnen:

$$V_{\text{korr.}} = \text{gemessene } V \cdot e^{0,034 \cdot (p\text{CO}_2 240 \text{ mmHg} - \text{gemessene } p\text{CO}_2)}$$

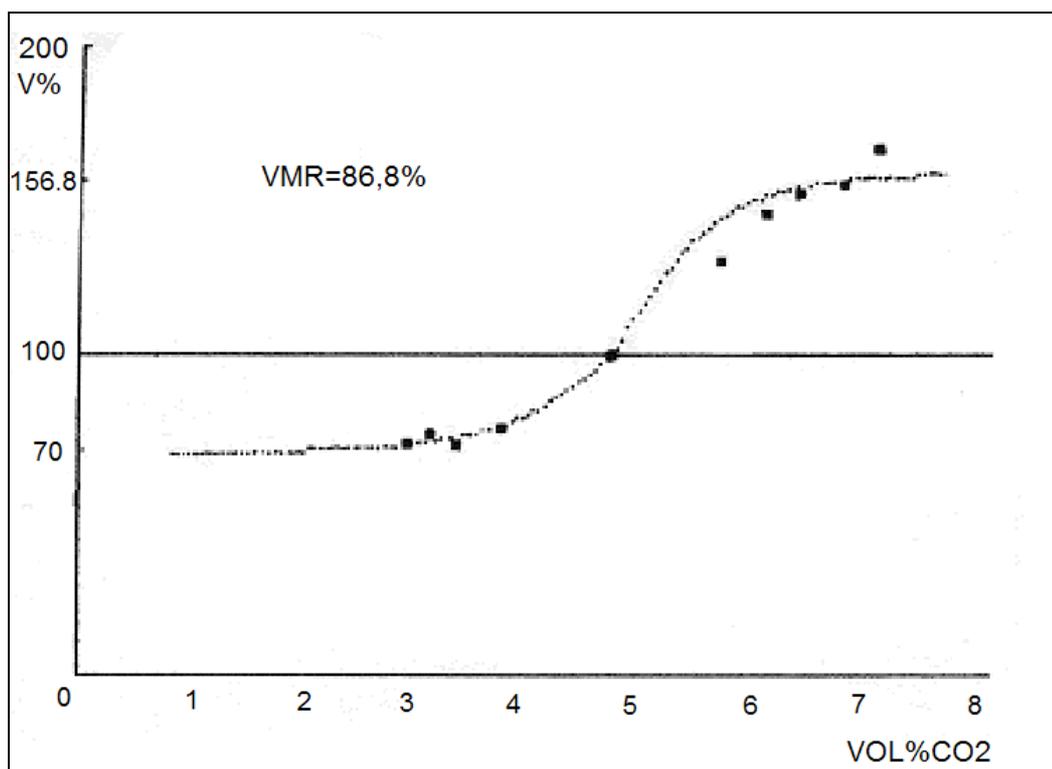
Ogawa et al. (1988) untersuchten 12 gesunde Probanden während Normo- und Hyperventilation sowie bei der Inspiration von einem 5%-igen CO_2 -Luftgemisch. Die CBFV-Messung erfolgte in der MCA und in der BA. Wie bei der Untersuchung von Markwalder et al., zeigte das Ergebnis einen exponentiellen Anstieg der mittleren

Strömungsgeschwindigkeit bei zunehmendem $PECO_2$. Der entsprechende Wert für b lag bei 0,040 mmHg/ -1 für die MCA und bei 0,044 mmHg für die BA.

Ringelstein et al. (1988) registrierten bei 40 gesunden Personen die CBFV-Veränderungen in Abhängigkeit von variierenden $PECO_2$ -Werten. Die Personen inhalierten Raumluft und Luft, die mit 2%-, 3%-, 4%-, und 5%-igem CO_2 angereichert war und hyperventilierten mit unterschiedlicher Intensität. Die TCD-Messung erfolgte in der MCA, sobald sich die CBFV, der Blutdruck und der $PECO_2$ stabilisierten. Dann wurde die CBFV gegen den $PECO_2$ (Vol%) in einem Koordinatensystem aufgetragen. Im Bereich von 3-7 Vol% CO_2 ergab sich ein linearer Anstieg der CBFV-Kurve, die bei zunehmender Hyper- bzw. Hypokapnie abflachte und einen bis-asympotischen Verlauf beschrieb. Zur Quantifizierung der VMR wurde die CBFV-Achse (in cm/sec) in eine Prozentachse transformiert, wobei die CBFV unter normokapnischen Bedingungen 100% entsprach. Der Abstand zwischen oberer und unterer Asymptote entspricht der maximalen Vasokonstriktions bzw.- Dilatationsfähigkeit der zerebralen Arteriolen und widerspiegelt das Ausmaß der VMR.

Für Normalpersonen erreichte die VMR einen mittleren Wert von $85,63 \pm 15,96\%$.

Abbildung 4. VMR eines Probanden nach Ley-Pozo et al. 1990 (aus Diehl•Berlit 1996)



Diehl (1996) beschreibt eine VMR-Bestimmungsmethode mittels TCD-Monitoring, die sich vor allem auf den linearen Abschnitt der CBFV-Kurve bezieht. Trägt man die CBFV (in cm/s) gegen den $PECO_2$ (in mmHg) auf, so läßt sich die Steigung der Kurve als die prozentuale Zunahme der CBFV pro angestiegener $PECO_2$ -Druckeinheit interpretieren (in %/mmHg). Diese Methode erfordert eine simultane Messung der CBFV und des $PECO_2$ in der Ruhe- und Hyperventilationsphase. Daraus resultieren ein $PECO_2$ -Wert während Normokapnie und Hyperkapnie ($PECO_{2normo}$ bzw. $PECO_{2hyper}$), sowie die korrespondierende CBFV ($CBFV_{normo}$ bzw. $CBFV_{hyper}$).

Zur Bestimmung der VMR wird der prozentuale CBFV-Anstieg anhand folgender Gleichung berechnet:

$$VMR = 100 \times \frac{CBFV_{hyper} - CBFV_{normo}}{CBFV_{normo} \times (PECO_{2hyper} - PECO_{2normo})} [\% / mmHg]$$

Diehl et al. (1994) bestimmten die VMR bei 15 gesunden Personen (18-63 Jahre), die über den Zeitraum von einer Minute in einen 5-Liter Luftbeutel atmeten. Von insgesamt 78 untersuchten Gefäßen (MCA, ACA, PCA) ergab sich für die mittlere VMR ein Referenzwert von $5,26 \% / mmHg \pm 1,61$. In gleicher Weise läßt sich die VMR für normo- und hypokapnische $PECO_2$ -Werte berechnen.

Naylor et al. (1991) bestimmten die zerebrale CO_2 -Reaktivität bei 12 Probanden im Alter von 23-54 Jahren (Mittel 33 Jahre). Dabei wurde die CBFV in der MCA während Hyperventilation, Normoventilation und bei Rückatmung über ein geschlossenes Atemsystem gemessen. Das Ergebnis zeigte einen linearen Anstieg der mittleren CBFV bei steigendem $PECO_2$. Die mittlere CO_2 -Konzentration in der abgeatmeten Luft erreichte einen Minimalwert von 2,3%, der sich bei Rückatmung auf 6,6% erhöhte.

Apnoe-Test

Die qualitative Abschätzung der zerebralen CO_2 -Reaktivität kann durch einen Apnoe-Test vorgenommen werden, falls keine standardisierte CO_2 -Stimulation mit Messung des $PECO_2$ zur Verfügung steht. Obwohl der Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdrucks während einer Apnoe-Phase nicht streng proportional zur Apnoedauer ist, kann der Effekt der Apnoedauer auf die CBFV grob kontrolliert werden, indem

man den prozentualen Anstieg der CBFV durch die Apnoezeit (T_{apnoe}) dividiert. Für einen verwertbaren Apnoe-Test wird die CBFV eine Minute vor der Apnoe ($CBFV_{normo}$) ermittelt und ca. 10 s nach Beendigung der Apnoe ($CBFV_{apnoe}$). Die Apnoedauer sollte mindestens 30 s betragen. Die Quantifizierung des CBFV-Anstiegs erfolgt durch Berechnung des „*breath-holding Index*“ (BHI) nach der Gleichung (Diehl 1996):

$$BHI = 100 \times \frac{CBFV_{apnoe} - CBFV_{normo}}{CBFV_{normo} \times T_{apnoe}} [\% / \text{sec}]$$

In einer Studie zur Erfassung der zerebralen CO_2 -Reaktivität bei Patienten mit Karotisstenose zeigten die TCD-Messergebnisse beidseits an der MCA eine gute Korrelation zwischen der Apnoemethode und Methoden mit externer CO_2 -Zufuhr, wie z.B die Methode nach Ringelstein (Markus et al. 1992).

Bei 11 gesunden Probanden im Alter von 51-75 Jahren (Mittel 61,7) erfolgte eine bilaterale Ableitung der CBFV an der MCA während Normoventilation und während einer Apnoephase. Dabei erhöhte sich die mittlere Blutflußgeschwindigkeit bei 95,5% der Probanden um mehr als $2,4 \text{ mm/s}^2$, bei einer mittleren Apnoephase von 42,3 s (von 20-72 s) (Ratnatunga et al. 1990)

Silvestrini et al. (1995) berechneten den BHI für gesunde Probanden mittels TDC an der MCA bei einer standardisierten Apnoedauer von 30 s. An der rechten MCA ergab sich ein BHI von $1,27 \pm 0,7$ bzw. $1,23 \pm 0,4$ an der linken MCA.

Acetazolamid-Test

Eine weitere Methode zur Bestimmung der VMR beruht auf der Verabreichung von Acetazolamid, das über eine Hemmung des Enzyms Carboanhydrase zu einer extrazellulären Kumulation von CO_2 und zu ph-Verschiebungen führt sowie eine Dilatation der Zerebralgefäße verursacht. Im Gegensatz zu anderen Methoden ist dieses Verfahren unabhängig von der Kooperation des Patienten. (Ringelstein et al. 1992, Müller et al. 1995). Die Quantifizierung der VMR erfolgt durch den prozentualen Anstieg der CBFV nach Injektion von 1g Acetazolamid. Die CBFV wurde an der MCA bei Ruhe ($CBFV_{normo}$) und nach 15 min bei maximaler Acetazolamidwirkung

($CBFV_{ace}$) gemessen. Daraus lässt sich die VMR nach folgender Gleichung berechnen:

$$VMR = 100 \times \frac{CBFV_{ace} - CBFV_{normo}}{CBFV_{normo}} [\%]$$

Müller et al. (1995) ermittelten bei 35 gesunden Probanden einen mittleren Normwert von $52 \% \pm 20$. Sorteberg et al. (1989) und Kleiser et al. (1994) berechneten bei 8 bzw. 18 gesunden Probanden einen mittleren Wert von $36\% \pm 9$ bzw. $41,2\% \pm 21,3$. Ringelstein et al. (1992) gaben für 13 Schlaganfallpatienten einen Mittelwert von $37\% \pm 30$ an.

Insgesamt zeigten die Studienergebnisse einen zum CO_2 -Gehalt proportionalen Anstieg der CBFV. Allerdings reichen die Beobachtungen von einem exponentiellen (Markwalder et al., Ogawa et al.) über einen biasymptotischen (Ringelstein et al.) bis hin zu einem linearen Verlauf (Naylor et al.). Da sich die Kurven zum Teil als Funktionen unterschiedlicher Meßgrößen darstellen, lassen sich die Untersuchungsergebnisse nicht direkt gegenüberstellen, sondern müssen zuerst vergleichbar gemacht werden. Zum Vergleich der Untersuchung von Naylor et al. mit der von Ringelstein et al. ($PECO_2$ -Gehalt wurde von beiden in Vol% gemessen) müssen die von Naylor et al. angegebenen Absolutwerte der mittleren Strömungsgeschwindigkeit (in cm/s) in Relativwerte (in %) umgerechnet werden. Aufgrund der von Naylor gemessenen linearen Beziehung genügt die Umrechnung von 2 Absolutwerten in Relativwerte, um diese in das von Ringelstein et al. verwendete Koordinatensystem ($x=Vol\%$ und $y=CO_2 Vol\%$) einzutragen. Die direkte Gegenüberstellung beider Kurven zeigt jetzt ähnliche Werte im Bereich zwischen 3 und 7 Vol%, wobei in den Extrembereichen eine deutliche Diskrepanz besteht. Beim Vergleich beider Kurven mit dem Ergebnis von Markwalder et al. müssen die pCO_2 -Werte in Vol%-Werte umgerechnet werden oder umgekehrt. Da hierzu die Kenntnis der genauen Temperatur notwendig ist, genügt für eine orientierte Gegenüberstellung, dass nach Herold et al. (1989) 5 Vol% einem pCO_2 von 48 mmHg entsprechen. Demzufolge zeigen die Arbeiten von Ringelstein et al. und Markwalder et al. im Bereich von 2-6 Vol% CO_2 (ca. 20-55 mmHg) einen ähnlichen Kurvenverlauf, wobei Ringelstein und seine Mitarbeiter in noch höheren CO_2 -Bereichen gemessen haben.

Als Fazit bleibt festzustellen, dass sich die Messwerte von Markwalder, Ogawa und Naylor auf einen CO₂-Bereich von 2-6 Vol% (ca.20 - 55 mmHg) konzentrieren, d.h in den außerhalb gelegenen Bereichen wird der Kurvenverlauf unzureichend belegt. Zumeist nimmt die Anzahl der Messungen in den Randbereichen ab, während die Streuung der Messwerte an Größe zunimmt. In allen Studien zeigen die CBFV-Veränderungen im mittleren CO₂-Bereich ein ähnliches Verhalten.

1.6 Problemstellung und Ziel der Arbeit

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Erforschung der Panikstörung führten zu einem besseren Verständnis der neurochemischen und neurohumoralen Mechanismen bei Angst und Panik. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Identifikation von anatomischen Hirnstrukturen, die in direktem Zusammenhang mit der Panikstörung stehen. Eine Methode zur Darstellung der Panik-assoziierten Hirnregionen ist die Erfassung von zerebralen Blutflussveränderungen, weil man davon ausgeht, dass eine erhöhte neuronale Aktivität bei Panikprovokation eng mit einer verstärkten regionalen Durchblutung korreliert. Bereits in den 80er Jahren konnte mittels PET²-Technik eine verstärkte regionale Perfusion in der rechten Hirnhemisphäre bei Laktat-sensitiven Patienten mit Panikstörung nachgewiesen werden (Reiman et al.1984, 1988). Dieses Ergebnis unterstreicht die dominierende Rolle der rechten Hirnhemisphäre bei Patienten mit emotionalen Störungen (Schmidt-Thews 1990; Strian 1995).

Inzwischen wurden TCD-Untersuchungen bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch durchgeführt, weil man davon ausging, dass bei Patienten eine abnorme CO₂-Sensitivität der Zerebralgefäße besteht. Gibbs (1992) und Ball et al. (1997) führten TCD-Monitoringuntersuchungen durch und erfassten dabei die hyperventilationsbedingten Blutflussveränderungen an der A. basilaris bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden. In beiden Studien zeigten jeweils die Patienten einen stärkeren Abfall der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit als die Probanden. Allerdings bestanden bei den Studien erhebliche methodische Unterschiede bezüglich der Hyperventilationsdauer und der pCO₂-Aufzeichnung.

² Positronen-Emissionstomographie

Die TCD-Messungen an der A. basilaris erlauben allenfalls eine Aussage über zerebrale Durchblutungsveränderungen in umschriebenen Hirnregionen, wie z.B. dem Hirnstammbereich. Dagegen sind verlässliche Rückschlüsse auf Blutflussveränderungen in der A. cerebri media und deren Versorgungsgebiet kaum möglich, zumal diese anatomisch und funktionell in engerer Beziehung zur A. carotis interna als zur A. basilaris steht. Es sind deshalb TCD-Monitoringuntersuchungen an weiteren intrakraniellen Arterien erforderlich, um die Spezifität der Untersuchungsergebnisse an der A. basilaris zu überprüfen.

Ferner sollte für zukünftige Gefäßuntersuchungen ein standardisiertes TCD-Monitoringverfahren mit kontrollierter Hyperventilation entwickelt werden, weil nur dadurch ein zuverlässiger Vergleich von Messergebnissen erfolgen kann.

In der vorliegenden Arbeit wird eine standardisierte TCD-Monitoringuntersuchung der A. cerebri media bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch vorgestellt und umfasst folgende Fragestellungen:

- Welche Auswirkung hat eine kontrollierte Hyperventilation auf den zerebralen Blutfluß in der rechten A. cerebri media bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollpersonen? Ergeben sich weitere Hinweise für abnorme Blutflussveränderungen in der rechten Hirnhemisphäre bei Patienten mit Panikstörung?
- Stimmen die Messungen an der A. cerebri media mit den bisherigen Untersuchungsergebnissen an der A. basilaris überein? Gibt es bei Patienten mit Panikstörung ein einheitliches Reaktionsmuster der Zerebralgefäße im Hyperventilationsversuch?
- Lassen sich unterschiedliche zerebrale Blutflußveränderungen bei Patienten mit Panikstörung und Kontrollpersonen auf eine unterschiedliche Intensität der Hyperventilation zurückführen?
- Welchen Einfluß hat die Hyperventilation auf Herzfrequenz und Blutdruck? Können abnorme Blutflußveränderungen bei Patienten mit Panikstörung auf eine unterschiedliche Herzkreislaufreaktion zurückgeführt werden?
- Welche weiteren Faktoren haben Einfluss auf die zerebrale Durchblutungsregulation im Hyperventilationsversuch?

2 METHODEN

2.1 Patienten und gesunde Kontrollpersonen

Am Hyperventilationsversuch beteiligten sich 11 Patienten mit einer Panikstörung entsprechend den Kriterien nach DSM-III-R und eine Kontrollgruppe mit 11 gesunden Kontrollpersonen. Die Patienten waren in stationärer oder ambulanter Behandlung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus zwei Untersuchern und neun Mitarbeitern des Instituts zusammen. Das mittlere Alter der Kontrollpersonen betrug 36,4 (SD=11,3) Jahre und das der Patienten 37,6 Jahre (SD=11,2). Jedem Patienten wurde eine Kontrollperson zugeordnet, die sich im Geschlecht und Alter entsprachen. Bei den gebildeten Paaren betrug der Altersunterschied 0-4 Jahre. Lediglich bei einem Paar bestand eine Altersdifferenz von 7 Jahren.

Tabelle 7. Daten der Studienteilnehmer.

	Patienten	Kontrollpersonen
Gesamtzahl (n)	11	11
Frauen (n)	7	7
Männer (n)	4	4
Alter (J)	37,6 (25 - 56)	36,4 (25 - 56)
Panikattacken/Woche	1,7 (0 - 6)	

Bei den Patienten mit Panikstörung wurden weitere psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen und sie betrieben weder Alkoholmißbrauch noch Mißbrauch anderer Substanzen. Personen mit körperlichen Begleiterkrankungen, die Einfluß auf die zerebrale Durchblutung haben könnten, durften nicht an der Studie teilnehmen (z.B. arterielle Hypertonie, Gefäßanomalien, metabolischen Grunderkrankungen). Die Kontrollpersonen waren bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht psychisch erkrankt gewesen, noch ließ sich in der Familienanamnese eine entsprechende Disposition eruieren.

Die Patienten mußten die Einnahme von Psychopharmaka mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn einstellen. Keiner der Untersuchten wurde mit Medikamenten einer anderen Substanzenklasse therapiert. Die Zufuhr von koffeinhaltigen Lebensmitteln und Nikotin mußte mindestens 2 Stunden vor der Untersuchung eingestellt werden.

2.2 Methode

2.2.1 Psychometrische Untersuchung

Die Patienten beantworteten vor Studienbeginn Fragebögen zur individuellen Erfassung von Art und Schweregrad der Erkrankung (Tabelle 8). Der Untersucher beurteilte den Schweregrad der Krankheit auf der Clinical Global Impressions-Skala.

Tabelle 8. Punktescore der Panikpatienten

Patient	BAI	STAI	BDI	agoa	agobe	PAA	HAMD	HAMA	pawo	CGI
1	18	29	8	31	30	16	7	13	2	5
2	27	61	20	77,5	49	30	15	18	0	5
3	2	28	6	23,5	21	/	/	/	/	/
4	6	55	19	48,5	31	14	7	12	1	4
5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
6	15	54	11	54	25	5	5	13	1	5
7	6,5	42	8	/	/	7	8	16	0	4
8	30	55	6	85	68	30	9	18	3	5
9	15,5	41	7	38	37	8	3	6	0	2
10	20	35	22	10	19	29	11	19	2	5
11	29	57	9	84	63	26	7	19	3	5

BAI: Beck Anxiety Inventar (1988); STAI: State-Trait Anxiety Inventory (1970); BDI: Beck Depression Inventar ; agoa: Agoraphobie alleine; agobe: Agoraphobie in Begleitung; PAA: Panik- und Agoraphobiefragebogen (1995) ; HAMD: Hamilton Depression Scale (1960) ; HAMA: Hamilton Anxiety Scale (1959) ; pawo: Anzahl der Panikattacken in der vorangegangenen Woche ; CGI: Clinical Global Impression (2.rev)

2.2.2 Dopplersonographische Untersuchungen

Angiologische Untersuchungen

Die CBFV-Messung erfolgte mit einer etablierten dopplersonographischen Methode (Aaslid Technik) an der MCA über einen temporalen Zugang. Das bidirektionale Doppler-Sonographie-Gerät arbeitete mit gepulsten Schallwellen mit einer Sendefrequenz von 2MHz (Multi-Dop L:Version DWL2.50e; DWL Elektronische Systeme GmbH). Die moderne PC-Technik in Verbindung mit Parallelprozessen erlaubte eine 2-Kanal-FFT (Fast-Fourier-Transformationen)-Berechnung mit einer Auflösung von 128-256 Punkten.

Zunächst wurden die MCA, die ACA und die PCA mit handgehaltener Sonde aufgesucht. In optimaler Position wurde vom M_1 -Segment der MCA ein Doppler-Strömungsspektrum abgeleitet, aus dem sich die Werte für die systolische (V_{sys}) und diastolische (V_{dia}) CBFV ergaben. Daraus berechnete die Software die mittlere CBFV (V_{mean}) sowie den Resistenz- und Pulsatilitäts-Index. Von der Strömungskurve und den Meßwerten wurde ein Ausdruck angefertigt. Zum Ausschluß von Seitendifferenzen, wurden die Messungen bei allen 11 Patienten und 11 Probanden an der rechten und linken MCA durchgeführt.

Hauptuntersuchung

Im Anschluß erfolgte die kontinuierliche CBFV-Messung (TCD-Monitoring) mit einer mechanisch fixierten 2MHz Ultraschallsonde (Lam-Halterung).

Zunächst wurde die Lam-Sondenhalterung angebracht, die einem Brillengestell ähnlich, fest an beiden Ohren und am Nasenrücken aufsaß. An der Halterung wurde die Sonde über der Temporalregion befestigt. Die Konstruktion überließ ausreichend Bewegungsfreiheit, um die Sonde genau zu positionieren und dann mittels Feststellschrauben zu fixieren. Die korrekte Befestigung erlaubte die kontinuierliche Beschallung eines definierten Gefäßabschnittes und verhinderte Meßfehler durch Deplazierung der Sonde.

Die Aufzeichnung erfolgte mit dem installierte Softwarerogramm TCD 7.40. Auf dem Monitor wurden die ermittelte CBFV in einem Diagramm fortlaufend gegen die Zeit

aufgezeichnet. Der Kurvenverlauf zeigte das ordnungsgemäße Voranschreiten der Messung an und zeigte ab welchem Zeitpunkt sich eine stabile CBFV einstellte.

2.2.3 CO₂-Partialdruck und Kreislaufparameter

Durch die systematische Kontrolle von Atemfrequenz und –tiefe kann der arterielle pCO₂ im hypokapnischen Bereich fein abgestuft werden. Zur Kontrolle der ausgelösten pCO₂-Veränderungen wird mit einem Kapnometer der endexpiratorische pCO₂ (PECO₂) bestimmt, der ein gutes Schätzmaß für den intraarteriellen pCO₂ darstellt. In der vorliegenden Studie wurde der PECO₂-Spiegel simultan zum TCD-Monitoring mit einem Kapnographen vom Typ POLARIS gemessen. Dabei wurde die Atemluft in kurzen Zeitabständen über eine zweilumige Nasensonde angesogen und analysiert. Dann wurde der gemessene PECO₂-Wert dem integrierten Computer zugeleitet und parallel zu der CBFV-Kurve aufgezeichnet.

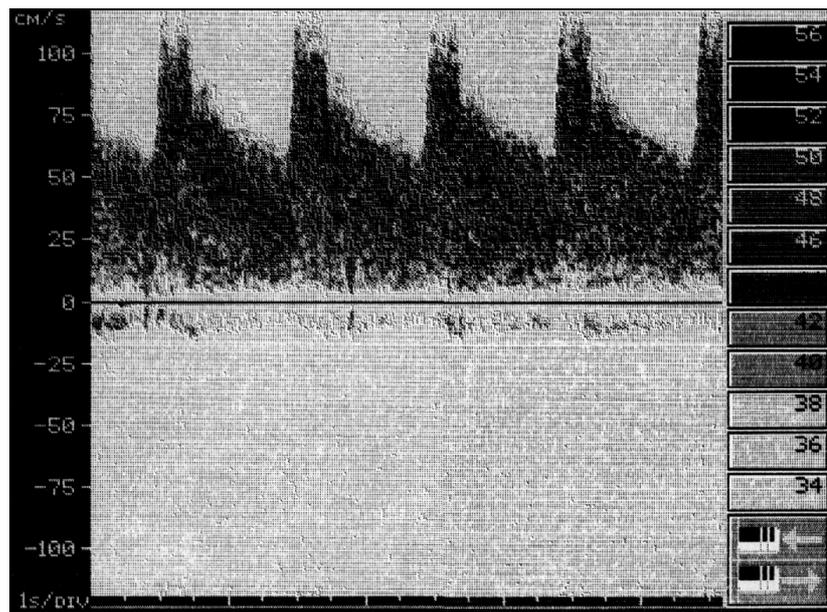
Das TCD-Monitoring erfolgte unter kontinuierlicher Messung von Herzfrequenz und Blutdruck mit einem elektronischen Vital Daten Monitor Typ CRITIKON 1846SX. Die automatisch aufblasbare Blutdruckmanschette war am rechten Oberarm des Patienten befestigt. Der Untersucher konnte die gemessenen Daten an einer Digitalanzeige ablesen und die Messintervalle eingeben oder während der Untersuchung modifizieren. Alle Daten wurden auf einem Papierstreifen ausgedruckt.

2.2.4 Studiendesign und Untersuchungsablauf

Die Untersuchung erfolgte in einem adgedunkelten, von äußeren Störeinflüssen geschützten Raum des Instituts. Alle technischen Apparaturen waren so angeordnet, dass sie von einem Untersucher alleine bedient werden konnten. Zuerst wurden die Teilnehmer über den Studienablauf und die gefahrenlose Untersuchungstechnik aufgeklärt. Dann erfolgte eine Ruhephase im Untersuchungssessel von mindestens 15 Minuten. Schließlich wurde der Sessel nach hinten abgekippt, so dass sich die Person in entspannter horizontaler Körperlage befand. Der Kopf wurde mit einer Nackenstütze in stabiler Lage positioniert.

Bei der angiologischen Untersuchung wurde die CBFV in der rechten und linken MCA mit handgehaltener Sonde gemessen. Das Strömungsspektrum und die dazugehörigen Werte wurden ausgedruckt.

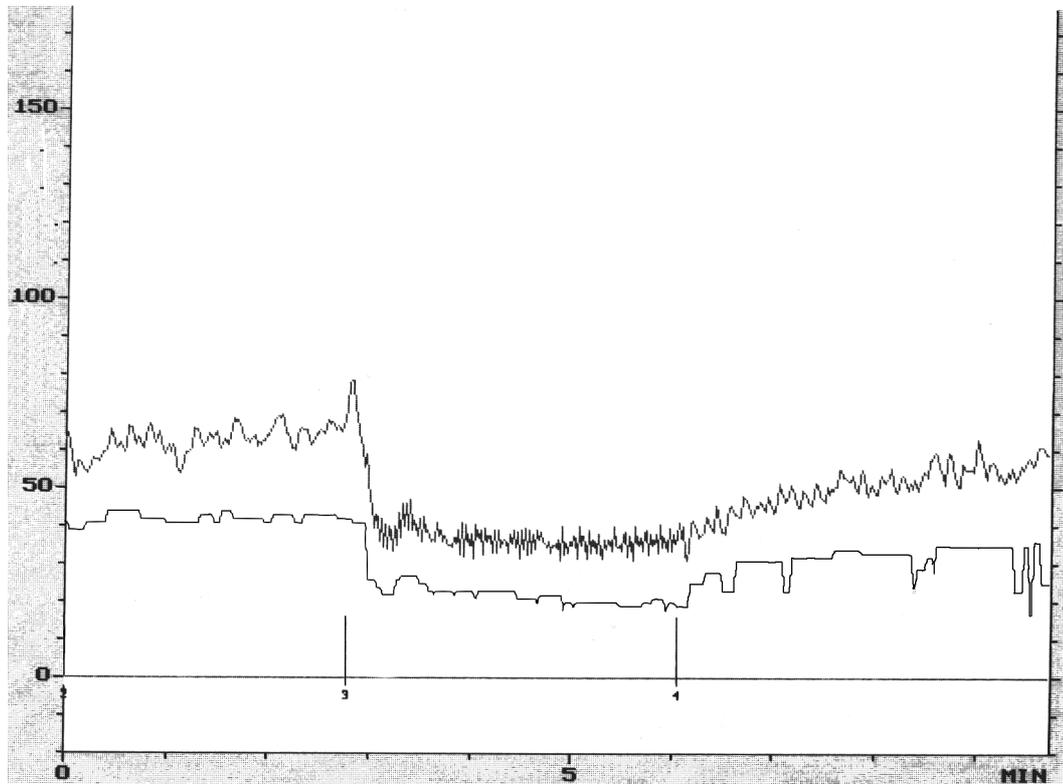
Abbildung 5. Strömungsspektrum der rechten MCA



In der Hauptuntersuchung wurde das TCD-Monitoring durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten die Instruktionen, weder zu sprechen noch den Kopf zu bewegen. Nachdem die Ultraschallsonde in optimaler Position fixiert war, startete das Programm mit der kontinuierlichen CBFV- und PECO₂-Aufzeichnung (s. Abb. 6).

Sobald ein „steady-state“-Stadium (ca. 3-5min) erreicht wurde, begannen die Teilnehmer mit einer moderaten Hyperventilation über einen Zeitraum von 3 min., bis sich der PECO₂ bei einem Wert von ca.15-20mmHg einpendelte. Der Untersucher überwachte die exakte Durchführung der Hyperventilation und erteilte bei Bedarf korrigierende Anweisungen. Nach der Hyperventilation folgte erneut eine Ruhephase bis die CBFV und der PECO₂ ihren Ausgangswert wieder erreichten.

Während den Ruhephasen wurden Blutdruck und Herzfrequenz in einem Intervall von 3 min gemessen, das während der Hyperventilation auf 30 s verkürzt wurde.

Abbildung 6. Simultane Aufzeichnung von CBFV und PECO₂ im TCD-Monitoringdiagramm

2.3 Meßmethodisches Vorgehen

2.3.1 Mittlere CBFV- und mittlerer PECO₂

Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit in der MCA unterliegt selbst im „steady-state“-Stadium geringfügigen Schwankungen. Deshalb wurde jeweils eine mittlere Blutflussgeschwindigkeit (V_{mean}) in der Ruhe- und Hyperventilationsphase als repräsentativer Wert bestimmt. Dies erfolgte durch das Anlegen einer parallel zur Zeitachse verlaufenden Geraden über die CBFV-Kurve im „steady-state“-Stadium der jeweiligen Phase. Der Schnittpunkt von Gerade und Geschwindigkeitsachse definierte die mittlere CBFV in Ruhe ($V_{\text{mean ruhe}}$) und während der Hyperventilation ($V_{\text{mean hyper}}$).

Nach demselben Prinzip wurde ein repräsentativer mittlerer PECO₂-Wert für die Ruhephase (PECO_{2mean ruhe}) und die Hyperventilationsphase (PECO_{2mean hyp}) bestimmt.

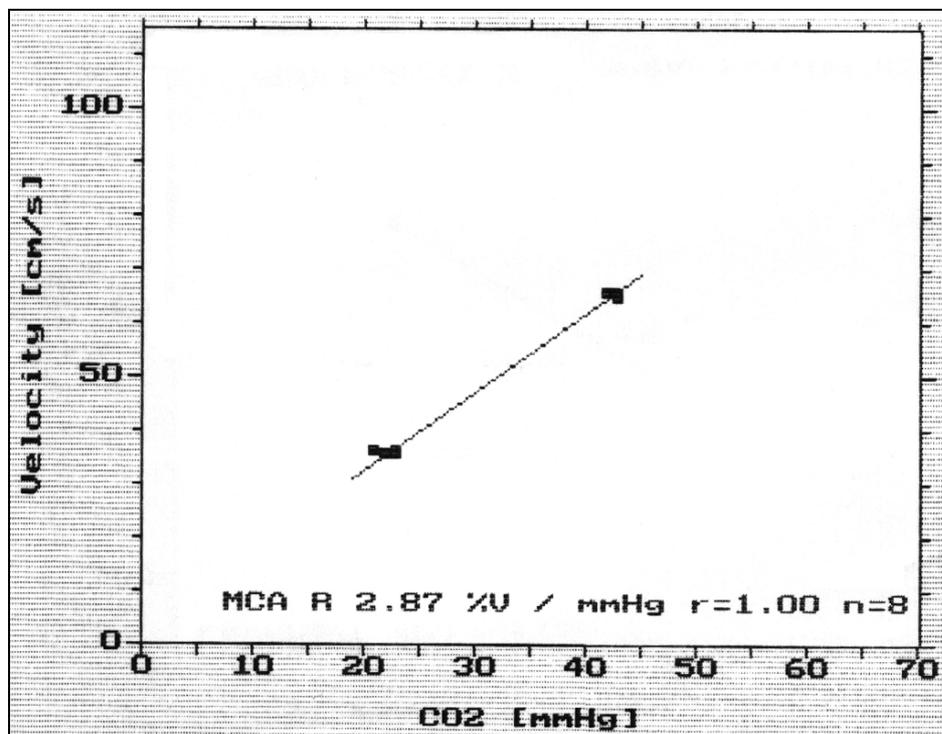
2.3.2 Berechnung der Vasomotorenreaktivität

Zur Berechnung der VMR wurden mindestens ein CBFV/ PECO_2 -Wertepaar aus dem normo- und hypokapnischen Bereich benötigt (Zweipunktemessung). Allerdings wurde eine präzisere Berechnung mit mehreren Meßpunkten (3-8) durchgeführt, weil die Zweipunktemessung mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet ist.

Im TCD-Monitoringdiagramm wurden die Meßpunkte im „steady-state“-Stadium von Ruhe- und Hyperventilationsphase zufällig ausgewählt. Die verwendete Software errechnete aus den Wertepaaren eine Gerade, deren Steigung die VMR beschreibt. Im Koordinatensystem mit CBFV (cm/s)- und PECO_2 (mmHg)-Achse, kann die Steigung als prozentuale Verminderung der CBFV pro abgefallenem mmHg PECO_2 interpretiert werden (%/mmHg).

Insgesamt wurden für jeden Studienteilnehmer zehn VMR-Bestimmungen durchgeführt und ein Mittelwert berechnet, um zu verhindern, dass zufällig ermittelte Randwerte in die weitere Auswertung gelangten.

Abbildung 7. Berechnung der Vasomotorenreaktivität.



2.4 Statistische Auswertung

Die deskriptiv statistische Auswertung erfaßte die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung für Kreislaufparameter, $PECO_2$ und Blutflußgeschwindigkeiten beider Gruppen sowie manche graphische Darstellungen. Die Werte wurden jeweils für die Ruhe- und Hyperventilationsphase berechnet.

Bei der inferentiellen Statistik wurden die Unterschiede in der Vasomotorenreaktivität bzw. in den herangezogenen Parametern wie die CO_2 -Werte in Ruhe, während und nach Ende der Hyperventilation mittels Varianzanalysen ohne bzw. mit Meßwiederholungen geprüft. Als nominales Signifikanzniveau wurde $\alpha=0.05$ angenommen. Auftretende Gruppenunterschiede gelten als statistisch signifikant, wenn die entsprechenden p-values kleiner als das korrigierte Niveau (Bonferroni Korrektur) sind.

3 ERGEBNISSE

Im Nachfolgenden werden die Daten aus der Voruntersuchung und dem TCD-Monitoring dargestellt.

3.1 Auswertung der Voruntersuchung

Blutflussgeschwindigkeiten

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte von der V_{mean} , der V_{dia} und der V_{sys} in den einzelnen Gruppen und MCA-Hemisphären angeführt. Es gab weder Haupt- noch Interaktionseffekte der Faktoren Gruppe und Hemisphäre [Wilks multivariate Signifikanztests in MANOVA; Gruppeneffekt: $F(3,18)=0.51$, sig von $F=0.679$, Hemisphäreneffekt: $F(3,18)=0.62$, sig von $F=0.611$, Gruppe x Hemisphäreneffekt: $F(3,18)=1.0$, sig von $F=0.377$], so dass man sagen kann, daß V_{mean} , V_{dia} , V_{sys} weder zwischen Patienten und Probanden noch zwischen rechts- und linkseitigem MCA statistisch signifikante Unterschiede aufweisen.

Tabelle 9. Mittelwerte der berechneten Blutflußgeschwindigkeiten (in cm/s) in der MCA rechts und links für die Patienten- und Kontrollgruppe.

MCA	V	Patienten	Probanden	P-Werte (Gruppenvergleich)
rechts	V_{mean}	59,5 (SD=11,6)	61,1 (SD=9,1)	n.s.
	V_{sys}	96,8 (SD=13,5)	94,6 (SD=14,4)	n.s.
	V_{dia}	42,9 (SD=8,5)	44,6 (SD=6,7)	n.s.
links	V_{mean}	58,0 (SD=11,7)	63,6 (SD=11,6)	n.s.
	V_{sys}	94,6 (SD=11,9)	99,8 (SD=14,7)	n.s.
	V_{dia}	41,8 (SD=9,0)	45,3 (SD=8,8)	n.s.
P-Werte (Hemis.-Vergleich)		n.s.	n.s.	
		n.s.	n.s.	
		n.s.	n.s.	

Pulsatilität und Resistenz

Aus den ermittelten Flußgeschwindigkeiten berechnete das Softwareprogramm den Pulsatilitäts- und Resistenz-Index in der MCA rechts und links. Aus der Summe der Einzelwerte ergab sich jeweils ein Mittelwert für die Patienten- und Kontrollgruppe.

In der Patientengruppe betrug der mittlere PI links 0,94 (SD=0,17) und rechts 0,90 (SD=0,18). Der mittlere RI betrug links 0,56 (SD=0,05) und rechts 0,56 (SD=0,05).

In der Kontrollgruppe betrug der mittlere PI links 0,87 (SD=0,15) und rechts 0,83 (SD=0,10). Der mittlere RI betrug links 0,55 (SD=0,06) und rechts 0,53 (SD=0,03).

Im Gruppen- und Hemisphärenvergleich zeigten die Indexe PI und RI keinen signifikanten Unterschied [Wilks multivariate Signifikanztests in MANOVA; Gruppeneffekt: $F(2,19)=1.62$, sig von $F=0.223$, Hemisphäreneffekt: $F(2,19)=1.33$, sig von $F=0.286$, Gruppe x Hemisphäreneffekt: $F(2,19)=0.93$, sig von $F=0.409$].

3.2 Auswertung des TCD-Monitoring

Alle Patienten und Kontrollpersonen absolvierten den Hyperventilationsversuch nach den gegebenen Rahmenbedingungen. Die Hyperventilation provozierte weder bei den Patienten noch bei den Probanden eine Panikattacke.

3.2.1 Blutflußveränderungen bei Hyperventilation

Im "steady-state"-Stadium von Ruhe- und Hyperventilationsphase wurde bei allen Patienten und Probanden eine mittlere Blutflussgeschwindigkeit (V_{mean}) in der MCA bestimmt (s. Kap. 2.4). Die Differenz der V_{mean} in Ruhe und bei Hyperventilation beschreibt den hyperventilationsbedingten CBFV-Abfall. In der folgenden Tabelle sind die Meßwerte für jeden Teilnehmer dargestellt.

Tabelle 10. Darstellung der V_{mean} in Ruhe und bei Hyperventilation (in cm/s) bei Patienten und Probanden. Die Differenz ergibt den hyperventilationsbedingen CBFV-Abfall (in cm/s).

Nr.	Patient			Proband		
	V_{mean}			V_{mean}		
	Ruhe	Hyp	Abfall	Ruhe	Hyp	Abfall
1	52,5	30	22,5	72	40,5	31,5
2	58	32,5	25,5	60,5	30,5	30
3	60,5	37	23,5	62,5	34	28,5
4	66,5	44,5	22	50	30,5	19,5
5	62	44	18	69	39	30
6	88,5	60,5	28	58	35	23
7	59	38,5	20,5	54,5	32	22,5
8	54	46	8	48	25,5	22,5
9	67,5	43	24,5	51,5	34	17,5
10	54	34	20	46	26,5	19,5
11	59,5	47,5	12	65	45,5	19,5

Aus der Summe der Einzelwerte ergaben sich für die Patienten- und Kontrollgruppe ein Mittelwert für die V_{mean} in Ruhe und die V_{mean} bei Hyperventilation sowie ein Mittelwert für den CBFV-Abfall.

Tabelle 11. Mittelwerte von $V_{\text{mean Ruhe}}$, $V_{\text{mean Hyp}}$ und CBFV-Abfall für Patienten- und Kontrollgruppe (in cm/sec).

	$V_{\text{mean Ruhe}}$	$V_{\text{mean Hyp}}$	CBFV-Abfall
Patienten	62 (SD=10)	41,6 (SD=8,6)	20,1 (SD=5,7)
Probanden	57,9 (SD=8,7)	33,9 (SD=6)	24 (SD=5,1)

Hier gab es einen signifikanten Hyperventilationseffekt und einen Trend zu einem signifikanten Gruppeneffekt [Hyperventilationseffekt: $F(1,20)=358.93$, sig von $F<0.0001$; Gruppeneffekt: $F(1,20)=2.99$, sig von $F=0.099$]. Die weitere Analyse der einfachen Effekte durch Kontrasttests lieferte folgende Ergebnisse: In der

Ruhephase unterschied sich die V_{mean} bei Patienten und Kontrollpersonen nicht signifikant ($p=0.319$), während die V_{mean} in der Hyperventilationsphase einen ausgeprägten Gruppenunterschied aufwies (Kontrasttest in ANOVA, $p<0.05$). Das Ergebnis verweist auf einen geringeren hyperventilationsbedingten Abfall der CBFV bei den Patienten als bei den Probanden.

Zur weiteren Veranschaulichung wurde für jeden Patienten und Probanden der prozentuale CBFV-Abfall berechnet. Aus den Einzelwerten wurde wiederum der Mittelwert für die jeweilige Gruppe gebildet. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 12. Prozentualer CBFV-Abfall in der MCA bei Hyperventilation.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Mittel
Patient	-43	-44	-39	-33	-29	-32	-35	-15	-36	-37	-20	-33
Proband	-44	-50	-46	-39	-43	-40	-41	-47	-34	-42	-30	-42

Die Berechnung zeigt, daß die Hyperventilation in der Probandengruppe einen größeren prozentualen CBFV-Abfall verursacht als bei den Patienten. Der prozentuale CBFV-Abfall bestätigt sich im Gruppenvergleich als deutlich signifikant [ANOVA, $F(1,20)=6.99$, sig von $F=0.016$].

3.2.2 PECO₂ -Veränderungen bei Hyperventilation

In der Ruhe- und Hyperventilationsphase wurde für jeden Teilnehmer ein PECO₂-Wert bestimmt. Daraus ergaben sich ein Ruhewert (PECO_{2Ruhe}) und ein Hyperventilationswert (PECO_{2Hyp}). Die Differenz beschreibt den hyperventilationsbedingten PECO₂-Abfall.

Alle Patienten erreichten während der Hyperventilation einen PECO_{2Hyp} unter 20 mmHg. Insgesamt zehn Probanden erreichten einen PECO_{2Hyp} unter 20 mmHg, wobei ein Proband mit 22 mmHg geringfügig darüber lag.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der PECO_2 -Einzelmesungen sowie den Mittelwert für die jeweilige Gruppe. Die Differenz wurde bei jedem Teilnehmer berechnet und als Mittelwert für die Gruppe dargestellt.

Tabelle 13. PECO_2 in mmHg während Ruhe ($\text{PECO}_{2\text{Ruhe}}$) und Hyperventilation ($\text{PECO}_{2\text{Hyp}}$) mit Darstellung des hyperventilationsbedingten PECO_2 -Abfalls.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Mittel
PECO₂Ruhe	42	41	43	41	41	32	40	35	40	40	39	39,5
PECO₂Hyp	14	14	17	17	13	19	14	17	16	19	13	15,7
Differenz	28	27	26	24	28	13	26	18	24	21	26	23,7
Proband												
PECO₂Ruhe	38	41	38	32	42	36	42	44	33	42	41	39
PECO₂Hyp	14	17	14	14	18	12	15	15	16	18	22	15,9
Differenz	24	24	24	18	24	24	27	29	17	24	19	23,1

Die Gegenüberstellung der PECO_2 -Werte zeigt in der Ruhephase und bei Hyperventilation nahezu identische PECO_2 -Mittelwerte für die Patienten- und Probandengruppe. Es gab nur signifikante Phasen Effekte aber keine signifikanten Gruppe oder Gruppe x Phase Einflüsse [Phaseneffekt: $F(1,20)=682.87$, sig von $F<0.0001$; Gruppeneffekt: $F(1,20)=0.02$, sig von $F=0.890$; Gruppen x Phase: $F(1,20)=0.13$, sig von $F=0.726$]. Somit fanden sich weder in der Ruhephase noch in der Hyperventilationsphase signifikante PECO_2 -Unterschiede.

Der prozentuale PECO_2 -Abfall wurde anhand der absoluten PECO_2 -Veränderungen für jeden Teilnehmer berechnet und daraus der Mittelwert für jede Gruppe gebildet. Bei den Patienten betrug der PECO_2 -Abfall im Mittel 59,8% (SD=8,5) und bei den Probanden im Mittel 59,1% (SD=6,4).

3.2.3 Zerebrale Vasomotorenreaktivität bei Hyperventilation

Zur Quantifizierung der hyperventilationsbedingten CBFV-Veränderungen wurde für jeden Teilnehmer die VMR in der rechten MCA ermittelt (s. 2.3.2). In der folgenden Tabelle sind die Einzelwerte für Patienten und Probanden sowie die Gruppenmittelwerte zusammengefaßt. Die Patienten zeigten deutlich niedrigere VMR-Werte

als die Probanden. Nur bei einem Patienten war die ermittelte VMR höher als bei dem zugeordneten Probanden (Paar 10).

Tabelle 14. Zerebrale VMR (in %/mmHg) bei Patienten und Probanden sowie die Gruppenmittelwerte.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Mittel
Patient	1,29	2,23	2,26	1,52	1,26	2,25	1,87	1,37	2,2	2,58	1,5	1,85
Proband	2,66	2,73	2,87	2,92	3,03	2,4	2,24	2,26	2,84	2,45	2,4	2,62

Die VMR-Mittelwerte von der Patienten- und Probandengruppe wurden miteinander verglichen, wobei sich ein hochsignifikanter Gruppenunterschied zeigte (Mann-Whitney U-test, $p=0.0005$).

3.2.4 Kreislaufparameter

Hyperventilationsbedingte Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck wurden durch die simultane Aufzeichnung der Vitalparameter festgehalten. Aus technischen Gründen lagen nicht für alle Teilnehmer Meßergebnisse über die gesamte Versuchsdauer vor. Fehlende Werte wurden bei der statistischen Auswertung durch lineare Interpolation ersetzt.

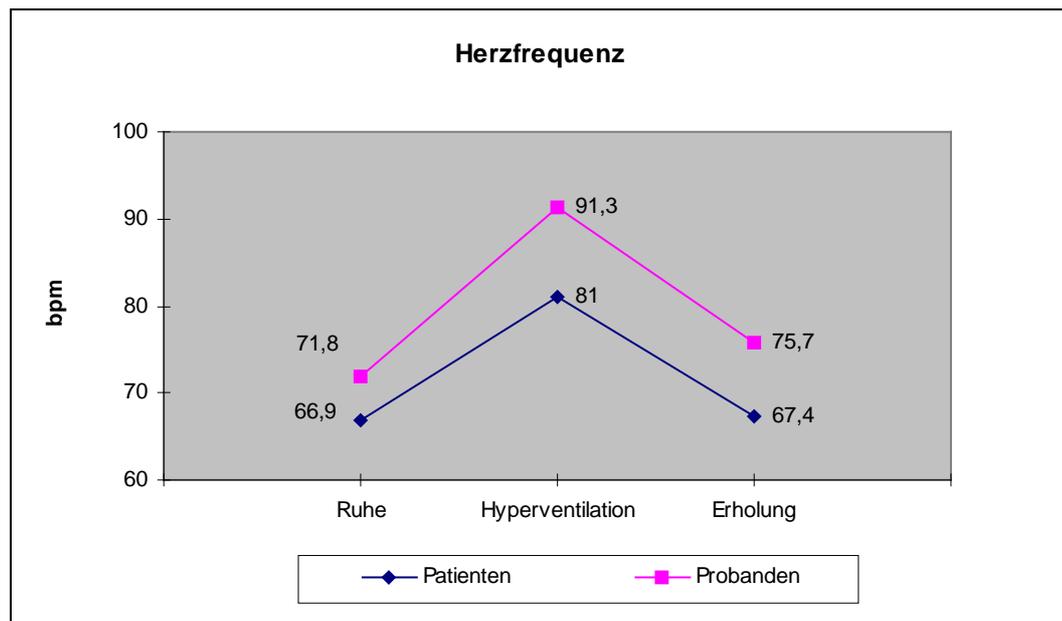
Ein vollständiger Datensatz konnte bei jeweils neun Patienten und Probanden ermittelt werden. Die Verlaufsbeobachtung erfolgte anhand von einem Meßwert in der Ruhephase, in der Mitte der Hyperventilationsphase und in der Erholungsphase. Aus den Einzelwerten wurde der jeweilige Mittelwert für die Patienten- und Probandengruppe berechnet.

Herzfrequenz

Die Kurven zeigen für Patienten und Kontrollen einen parallelen Herzfrequenzanstieg während der Hyperventilation und einen Rückgang auf die Ausgangswerte in der Erholungsphase. Allerdings war die Herzfrequenz bei den Patienten an allen drei

Meßpunkten niedriger als bei den Probanden. Bei den Patienten betrug der Herzfrequenzanstieg 22,7% und bei den Probanden 26,4%. Im direkten Gruppenvergleich (Mann-Whitney U) erwiesen sich diese Unterschiede als nicht signifikant.

Abbildung 8. Anstieg der mittleren Herzfrequenz bei der Patienten -und Probandengruppe während Hyperventilation.



Blutdruck

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde parallel zur Herzfrequenz gemessen. Aus der Summe der Einzelwerte ergaben sich dann wiederum die Mittelwerte für beide Gruppen.

Der systolische Blutdruck betrug bei der Patientengruppe in Ruhe 114 mmHg (SD=10,6), während der Hyperventilation 111 mmHg (SD=7,1) und in der Erholungsphase 109 mmHg (SD=8,3). In der Probandengruppe betrug der systolische Blutdruck in Ruhe 128 mmHg (SD=12,5), während der Hyperventilation 124 mmHg (SD=16) und in der Erholungsphase 122 mmHg (SD=15,8).

Der systolische Blutdruckwert reagierte bei den Patienten und Probanden gleichermaßen. Während der Hyperventilation sank er kontinuierlich ab und näherte sich nach kurzer Erholungszeit dem Ausgangswert. Insgesamt war der systolische Blut-

druckabfall bei den Patienten mit 4,4% und bei den Probanden 4,7% nur gering ausgeprägt.

Der diastolische Blutdruck betrug bei der Patientengruppe in Ruhe 69 mmHg (SD=8,3), in der Hyperventilationsphase 65 mmHg (SD=8,9) und in der Erholungsphase 66 mmHg (SD=7,8). In der Probandengruppe betrug der diastolische Blutdruck in Ruhe 74 mmHg (SD=10,1), in der Hyperventilationsphase 68 mmHg (SD=12,0) und in der Erholungsphase 71 mmHg (SD=11,5).

Der diastolische Blutdruck sank während der Hyperventilation leicht ab und erreichte in der Erholungsphase rasch die Ausgangswerte.

Beurteilung

Die Herzfrequenzkurve und die Blutdruckwerte der Probanden lagen über denjenigen der Patienten. Es gab bei keinem der untersuchten Kreislaufparameter einen signifikanten Gruppen- und „Gruppen bei Treatment“- Effekt, so dass man hier sagen kann, dass sich die Patienten von den Probanden zu keinem Meßzeitpunkt signifikant voneinander unterschieden. Lediglich ein signifikanter Treatmenteffekt wurde bei den Kreislaufparametern festgestellt, welcher erwartungsgemäß den Unterschieden zwischen Hyperventilation und Basalbedingung zuzuschreiben ist.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine Hyperventilation bei Patienten und gesunden Probanden zu einem Abfall der mittleren CBFV in der rechten MCA führt. Dieser Effekt ist wie erwartet durch eine reaktive Vasokonstriktion der zerebralen Widerstandgefäße bei erniedrigtem $p\text{CO}_2$ zu erklären. Allerdings führte die Hyperventilation bei den Patienten mit Panikstörung zu einem signifikant geringeren Abfall der mittleren CBFV als bei den Probanden, obwohl die Patienten und Probanden mit gleicher Intensität hyperventilierten. Setzt man den CBFV-Abfall in Relation zum PECO_2 -Abfall, so ergibt sich für die Patienten eine signifikant verminderte CO_2 -Reaktivität der rechten MCA.

4.1 Vergleichbare TCD-Studien

In bisherigen Hyperventilationsstudien wurden CBFV-Veränderungen bei Patienten mit Panikstörung an der BA gemessen. Dabei zeigten die Patienten einen signifikant größeren CBFV-Abfall als gesunde Probanden (Gibbs 1992; Ball et al. 1997). Im Gegensatz dazu ergaben unsere Messungen an der MCA bei den Patienten einen geringeren hyperventilationsbedingten CBFV-Abfall als bei den Probanden. Zum direkten Vergleich der Blutflussveränderungen an der BA und an der MCA, wäre allerdings eine Simultanmessung an beiden Gefäßen erforderlich.

Darüberhinaus bestanden zum Teil erhebliche methodische Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und den Studien von Gibbs und Ball et al. In unserer Studie erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung von CBFV und PECO_2 , so dass zu jedem Zeitpunkt der Ruhe- und Hyperventilationsphase Meßwerte vorlagen. Die Hyperventilationsdauer betrug 3 min, im Vergleich zu 90 s bzw. 30 s in den Studien von Gibbs und Ball et al. Dadurch bestand die Möglichkeit, CBFV-Veränderungen in einem PECO_2 -Bereich von 15-20 mmHg zu messen. Dagegen führte Gibbs keine PECO_2 -Messung durch und Ball et al. ermittelten die CBFV-Veränderungen bei einem PECO_2 von ca. 25 mmHg, wobei die PECO_2 -Messungen nur bei 9 von 24 Teilnehmern durchgeführt wurden. Außerdem war fast die Hälfte der untersuchten Patienten mit trizyklischen Antidepressiva (Gibbs) oder Benzodiazepinen (Ball) anbehandelt.

Es ist unwahrscheinlich, dass die von Ball et al. gemessenen CBFV-Veränderungen auf Kaliberschwankungen der BA beruhen, weil Untersuchungen zur CA zeigten, dass die autoregulatorischen Vorgänge bei Hper- und Hpokapnie im Bereich der kleinen Arteriolen stattfinden (Huber und Handa 1967). Deshalb kann bei CO₂-Stimulation und Hyperventilation von einer Kaliberkonstanz der Hauptstämme des Circulus Willisii ausgegangen werden. An den großen Zerebralgefäßen wurden lediglich Kaliberschwankungen von bis zu 5% unter Ruhebedingungen beschrieben, was nicht zu markanten CBFV-Veränderungen führen dürfte (Kontos 1989). Allerdings zeigten Untersuchungen bei Patienten mit Migräne, dass CBFV-relevante Lumenveränderungen der großen intrakraniellen Arterien nicht vollständig auszuschließen sind (Thie et al. 1990)

TCD-Untersuchungen bei Patienten mit intrakraniellen Gefäßstenosen haben gezeigt, dass eine Lumeneinengung im betroffenen Gefäßabschnitt zu einem umschriebenen CBFV-Anstieg führt (Diehl 1996). Allerdings wurden in der vorliegenden Studie Gefäßanomalien der MCA ausgeschlossen, weshalb die CBFV-Veränderungen wohl ausschließlich auf hyperventilationsbedingten Effekten zurückgeführt werden können. Andere Einflußfaktoren, die zu CBFV-Veränderungen in den großen Zerebralgefäßen führen können, wurden ebenfalls ausgeschlossen, wie z.B Körperposition (Brühölzl et al 1986), visuelle Stimulation (Aaslid 1987), Hämatokrit (Brass et al. 1989), Hypoglykämie (Diehl 1996).

4.2 CO₂-Hypersensitivität bei Patienten mit Panikstörung

Die „suffocation false alarm“-Theorie legt der Panikstörung ein hypersensitives CO₂-Rezeptorsystem zu Grunde, wobei die Patienten im Verlauf eine Tendenz zur chronischen Hyperventilation entwickeln, um die Aktivierung des Systems zu vermeiden. (Rapee et al. 1986; Gorman et al. 1988; Papp et al. 1993b, Klein 1993; Gorman et al. 1994, Asmundson et al. 1994; Klein 1996).

Allerdings provoziert die CO₂-Inhalation nicht bei allen Patienten eine Panikattacke, was die CO₂-Hypersensitivität als alleinige Ursache der Panikstörung in Frage stellt. Insbesondere wäre bei der Verabreichung von hochkonzentrierten CO₂-Gasgemischen (bis zu 35%) zu erwarten, dass selbst die am wenigsten empfindlichen CO₂-Rezeptoren aktiviert werden. Dann müssten auch gesunde Probanden mit normaler

CO₂-Reizschwelle, eine höhere Panikrate aufweisen. Demgegenüber argumentiert Klein, dass die CO₂-Hypersensitivität bei Patienten mit Panikstörung zeitlichen Schwankungen unterworfen ist: „Patienten mit PD dürften gute und schlechte Phasen haben, wobei die CO₂-Reizschwelle in den schlechten Phasen erniedrigt ist.“

Desweiteren bietet die CO₂-Hypersensitivitätstheorie keine hinreichende Erklärung für die panikogene Potenz von Substanzen, wie z.B. Koffein, Yohimbin, Cholecystokin, Flumazenil und m-CPP³, die sich durch ihre Struktur und biologischen Eigenschaften erheblich von CO₂ unterscheiden (Woods et al. 1988, Benkelfat et al. 1995, Stewart et al. 1988). Klein verweist darauf, dass diese Substanzen zwar physiologische Reaktionen auslösen, wie sie bei Furcht, Streß und Schmerz zu beobachten sind (Autonome Erregung, HPA-Aktivierung), aber nicht das charakteristische Paniksymptom Dyspnoe verursachen. Folglich differenziert er zwischen Substanzen, die normale Furcht und pathologische Panik auslösen, deren Symptome sich zwar überlappen, aber im Hauptsymptom Dyspnoe unterscheiden. Außerdem sei die panikogene Wirkung der angeführten Substanzen nicht spezifisch für Patienten mit Panikstörung, sondern ist auch bei gesunden Personen und bei Patienten mit anderen Angststörungen zu beobachten (Klein 1993; Klein 1996)

In früheren Studien ergaben sich keine Hinweise für eine Tendenz zur chronischen Hyperventilation oder für eine CO₂-Hypersensitivität bei Patienten mit Panikstörung (Maddock&Carter 1991; Holt et al.1989; Papp et al. 1993a; Schmidt 1996; Perna 2003). Das schließt jedoch nicht aus, dass bei einer Subgruppe von Patienten eine zentrale CO₂-Hypersensitivität besteht (Krystall 1996), oder dass eine Störung im cholinergen Rezeptorsystem die individuelle CO₂-Sensitivität bei Patienten mit Panikstörung beeinflusst (Battaglia et al. 2002).

In der vorliegenden Studie wurden weder hyperventilationsbedingte Panikattacken bei Patienten und Probanden registriert, noch ergaben die PECO₂-Messungen einen Hinweis für eine chronische Hyperventilation bei Patienten mit Panikstörung. Stattdessen deuten die hyperventilationsbedingten CBFV-Veränderungen bei den Patienten auf eine abnorme pCO₂-Sensitivität der Zerebralgefäße hin, zumal der pCO₂

³ meta-Chlorophenylpiperazin (Serotonin-Agonist)

den wichtigsten Faktor bei der zerebralen Durchblutungsregulation darstellt. Die CBFV-Messungen bei den Patienten sprechen für eine verminderte Vasokonstriktion der MCA bzw der nachgeschalteten Widerstandsgefäße unter hypokapnischen Bedingungen (mit Ausnahme eines Patienten). Dagegen ermittelten Dager et al. (1995) mittels $^1\text{H MRS}^4$ eine erhöhte zerebrale Laktatkonzentration bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch und deuteten dies als Zeichen einer verstärkten zerebralen Vasokonstriktion bei Hypokapnie. Allerdings ist mit dieser Methode keine gezielte Aussage über die CO_2 -Reaktivität der MCA möglich, zumal weitere erhebliche methodische Unterschiede bestanden, wie z.B. eine Hyperventilationsdauer von 20 min, wodurch Adaptationsmechanismen wie z.B. pH-Verschiebungen und Blut-Hirn-Schrankenpermeabilität an Bedeutung gewinnen können, die bei einer 3-minütigen Hyperventilation nicht im selben Ausmaß erfasst werden.

Eine abnorme CO_2 -Sensitivität der Zerebralgefäße ist eine plausible Erklärung für CBFV-Veränderungen bei Patienten mit Panikstörung. Jedoch führen Substanzen wie z.B. Yohimbine und Cholecystokinin ebenfalls zu abnormen CBF-Veränderungen bei Patienten mit Panikstörung, was auf die Mitbeteiligung weiterer Mechanismen hindeutet. So ist zu bedenken, dass bei Angstprovokation weitere Systeme aktiviert werden, die unabhängig von der panikogenen Substanz, den zerebralen Blutfluss beeinflussen, wie z.B. das sympathische Nervensystem (Mathew&Wilson 1988,1997a; Mathew 1997b).

4.3 Regionale zerebrale Blutflußveränderungen bei Patienten mit Panikstörung im Provokationsversuch

Mit modernen bildgebenden Techniken wurden bei Patienten mit Panikstörung CBF-Veränderungen untersucht, um Hirnstrukturen zu identifizieren, die in direktem Zusammenhang mit Angst und Panik stehen. Die exakte Darstellung der relevanten Hirnregionen ist allerdings mit Schwierigkeiten verbunden, weil kleine Hirnareale auch mit hochsensitiven Techniken, z.B. PET, nur schwer von der Umgebung abgegrenzt werden können. Deshalb ist es kaum möglich, einzelne Kerngebiete im Hirn-

⁴ Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie

stamm darzustellen. Techniken mit höherer Auflösung z.B. fMRT⁵ sind derzeit nicht genügend ausgereift, um tiefere subkortikale Strukturen und Hirnstammgebiete darzustellen. Insbesondere vermutet man während einer Panikattacke eine gesteigerte neuronale und metabolische Aktivität in Panik-assoziierten Hirnarealen, die mit einer verstärkten Durchblutung in den betroffenen Arealen verbunden sind. Allerdings haben Untersuchungen, die auf der Erfassung von metabolischen Vorgängen beruhen den Nachteil, daß kurzzeitige Panikeffekte nicht erfaßt werden. Deshalb ist die exakte Zuordnung von Panikattacke und metabolischem Korrelat meist schwierig. Dagegen erlauben Untersuchungen mit O¹⁵-markiertem Wasser eine Aussage über rCBF-Veränderungen, aber nicht über metabolische Veränderungen (Krystal et al. 1996).

Bisher wurden Laktat-induzierte CBF-Veränderungen am ausführlichsten untersucht. In einer PET-Studie von Reiman et al. (1984) konnten bei Patienten mit Panikstörung und Probanden keine CBF-Unterschiede in Ruhe festgestellt werden. Erst nach einer Laktatinfusion zeigte sich bei laktatsensitiven Patienten eine rechts-links-Asymmetrie im Bereich des Gyrus parahippocampalis, die nach Auswertung einer Folgestudie auf einem rechtseitig erhöhten CBF beruhte. Außerdem fand sich bei Laktat-sensitiven Patienten ein beidseits erhöhter rCBF im anterioren temporalen Kortex, Inselkortex und Claustrum (Reiman et al. 1989a). DeCristofaro et al. (1993) konnten bei Laktat-sensitiven Patienten in Ruhe signifikante CBF-Veränderungen mittels intravenös verabreichten Nukleiden (SPECT/^{99m}Tc-HMPAO⁶) nachweisen. Es zeigte sich eine erhöhte Perfusion im linken Okzipitalkortex und eine verminderte Perfusion im Hippocampus beidseits, sowie eine Tendenz zur Hyperperfusion im inferioren Frontalkortex und im linken Temporalpol. Stewart et al. (1988) führten eine Nuklidinhalation mit ¹³³Xenon durch und beobachteten einen beidseits signifikant erhöhten rCBF in der Okzipitalregion bei Patienten mit Laktat-induzierter Panikattacke (SPECT/¹³³Xe).

Nach Yohimbin-Gabe zeigten Patienten mit Panikstörung einen signifikant größerem rCBF-Abfall im frontalen Kortex und einen asymmetrischen CBF im Thalamusgebiet

⁵ funktionelle Magnetresonanztomographie

⁶ ^{99m}Tc-Hexamethyl-Propylenaminnoxim

(Woods et al. 1988, SPECT/^{99m}Tc-HMPAO). Bei gesunden Probanden führte CCK₄⁷ zu einem signifikanten linksbetonten Anstieg des rCBF im Bereich des anterioren Gyrus cinguli und der Claustrum-Insula-Amygdala Region (Benkelfat et al. 1995, ¹⁵O-PET). Die Gabe von Koffein verursachte einen signifikanten CBF-Abfall bei Probanden, Patienten mit Panikstörung und Patienten mit generalisierter Angststörung, der unabhängig von Stimmung, autonomer Aktivität oder CO₂-Werten war.

Obwohl bei den CBF-Studien zum Teil erhebliche methodische Unterschiede bestanden und unterschiedliche panikogene Substanzen verwendet wurden, konnte durch die Anwendung von bildgebenden Techniken ein wichtiger Beitrag zur Abgrenzung von Panik-assoziierten Hirnarealen geleistet werden, wie z.B. Temporal-kortex, Orbitofrontalkortex, Okzipitalregion, Thalamus und Mandelkern.

Bei der Provokation von Angstzuständen müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden, die unabhängig von der panikogenen Substanz, den CBF beeinflussen können, wie z.B. Streß, CO₂-Spiegel, Blutviskosität, sympatische Aktivität und Erwartungsängste (Reiman et al. 1989b; Mathew und Wilson 1990).

In Provokationsversuchen mit gesunden Personen wurde eine Korrelation zwischen kortikaler Aktivität und der resultierenden Angstintensität nachgewiesen. Weiterhin zeigten TCD-Untersuchungen, dass eine Steigerung der kortikalen Aktivität zu einem CBFV-Anstieg in der versorgenden Hirnarterie führt (Krystal 1996; Diehl 1996). Das festigt die Annahme, dass gerade bei Patienten mit Angststörungen eine verstärkte neuronale Aktivität in den Emotions-assoziierten Hirnbereichen besteht und zu einer verstärkten Durchblutung der entsprechenden Hirnbereiche führt. Für bestimmte Hirnareale, wie z.B. dem Frontalhirn, das als wichtige neocorticale Kontrollinstanz des Limbischen Systems betrachtet wird, wurden eine regionale Hyperperfusion und eine verstärkte rechtseitige kortikale Aktivität in der EEG-Ableitung nachgewiesen (Wiedemann et al. 1999). Diese Befunde stehen im Einklang mit den TCD-Messungen von Owega et al. (2001), die bei Patienten mit Panikstörung im akuten Krankheitsstadium einen beidseits signifikant erhöhten CBFV in der ACA unter Ruhebedingungen feststellten. Außerdem zeigte sich in der MCA, deren Gefäßäste große

⁷ Cholecystokin-Tetrapeptid

Anteile des limbischen Systems erreichen, ein beidseits signifikant erhöhter CBFV. Diese Befunde weisen darauf hin, dass in der akuten Krankheitsphase sowohl eine erhöhte neuronale Aktivität sowie und eine verstärkte Durchblutung in definierten Hirnregionen besteht (Nordahl et al. 1990, Massana et al. 2002). In der eigenen Studie bestand bei den Patienten in Ruhe kein erhöhter CBFV in der MCA, jedoch könnte der geringere hyperventilationsbedingte CBFV-Abfall als Aufrechterhaltung eines erhöhten Bluffusses in neuronal verstärkt aktiven Hirnarealen interpretiert werden. Dabei muss aber betont werden, dass die TCD-Methode nicht das adäquate Verfahren zur Messung der neuronalen Aktivität ist, sondern nur indirekte Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität erlaubt.

4.4 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die übermäßige Angst, wie sie auch bei Panikattacken zu beobachten ist, kann als besondere Form der Stressreaktion betrachtet werden, bei der das Stresshormon Cortisol und das übergeordnete Hormonsystem, der sogenannte Hypothalamo-hypophysio-adrenale Regelkreis (HPA-Achse), eine wichtige Rolle spielen. Erstaunlicherweise werden gerade Panikattacken nicht immer von einer übermäßigen Cortisolausschüttung begleitet, was aber eine Beteiligung der HPA-Achse nicht ausschließt, sondern auf eine Beeinträchtigung der zentralen Steuerungsinstanzen hinweist. Bei Patienten mit Panikstörung wurde eine verminderte Ausschüttung des adreno-corticotropen Hormons (ACTH) nach Stimulation mit dem hypothalamischen Neuropeptid Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) beschrieben („blunted ACTH“-response), das aber nicht zwangsläufig zu einer verminderten peripheren Cortisolausschüttung führte, so dass die Plasmacortisol-Werte normal oder erhöht sein können. Als mögliche Erklärung wurde eine erhöhte CRH-Ausschüttung mit einem verminderten Ansprechen von hypophysären CRH-Rezeptoren diskutiert. Außerdem wird der gesteigerten CRH-Ausschüttung eine unmittelbar angstausslösende Wirkung zugeschrieben, die vermutlich auf einer Aktivierung des Locus ceruleus im Hirnstamm beruht. Allerdings wird damit das Ausbleiben einer exzessiven CRH-stimulierten ACTH-Ausschüttung mit anschließender Cortisolsekretion während einer Panikattacke nicht hinreichend geklärt (Strian 1995). Zwischenzeitlich gibt es jedoch Hinweise, die das Phänomen auf eine gesteigerte Ausschüttung des atrialen

natriuretischen Hormons (ANH) zurückführen. In Untersuchungen wurde gerade bei den Patienten mit Panikstörung eine erhöhte ANH-Plasma-konzentration festgestellt, die nach experimenteller Panikprovokation mit Laktatinfusion keine erhöhten Plasmacortisol-Werte zeigten. Vermutlich spielt das ANH auch eine Rolle bei der Beendigung einer Panikattacke, weil das Hormon ebenso im Bereich des Hypothalamus und Locus caeruleus zu finden ist und dort die anxiogene CRH-Wirkung blockieren könnte (Kellner et al. 1995, Ströhle et al. 1998, 1999). Bei Patienten mit Panikstörung wurde auch nach CO₂-induzierter Panikattacke eine ausbleibende „Cortisol-Antwort“ festgestellt, was mit den Ergebnissen von Kellner et al. übereinstimmt (Sinha et al. 1999). Dagegen führten sowohl die Erwartungsangst im Vorfeld einer Laktatinfusion sowie die Verabreichung von m-CPP und Koffein zu einem Anstieg der Plasmacortisol-Spiegel (Klein E. 1993, Coplan et al. 1998). Bei spontanen Panikattacken ohne Verabreichung chemischer Substanzen wurden unveränderte oder erhöhte Cortisolwerte angegeben (Bandelow et al. 2000). Insgesamt bleibt festzuhalten, dass bei Patienten mit Panikstörung unterschiedliche Reaktionen des HPA-Systems dokumentiert wurden, wobei Einflußfaktoren, wie z.B. die verwendete panikogene Substanz und die Aktivierung weiterer Hormonsysteme z.B. ANH, berücksichtigt werden müssen.

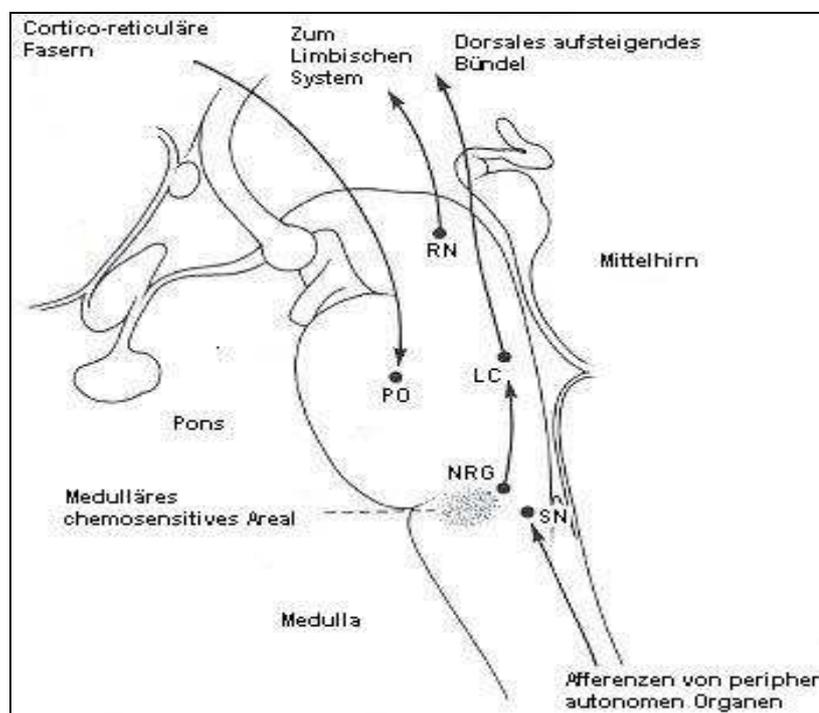
4.5 Das Netzwerkmodell der Panikstörung

Die Vielzahl panikogener Substanzen, die sich in ihre Struktur und ihren biologischen Eigenschaften erheblich unterscheiden, deutet auf komplexe Zusammenhänge in der Pathogenese der Panikstörung hin. So bewirkt Laktat einem Anstieg des intrazellulären Laktat:Pyruvat-Quotienten durch eine Modulation des neuronalen Metabolismus oder über eine Stimulation von medullären Chemorezeptoren. Dagegen wirkt Koffein als Phosphodiesterase-Inhibitor und Adenosin-Antagonist (Lee et al. 1988). Weitere potentielle Panikogene sind der α_2 -Antagonist Yohimbin, CCK-4, Fenfluramin (Targum et al. 1989), m-CPP (Klein et al. 1991), hypertone Kochsalzlösung (Jensen et al. 1991) und Adrenalin (Veltman et al. 1996). Die panikogene Potenz des Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten Flumazenil wird widersprüchlich diskutiert (Nutt et al. 1990; Ströhle et al. 1998, 1999), dennoch wird bei Patienten mit Panikstörung eine Veränderung der Benzodiazepinrezeptorfunktion bzw. Rezeptor-

dichte und eine reduzierte Benzodiazepinsensitivität vermutet (Pols et al. 1996; Malizia et al. 1998; Bremner et al. 2000; Brandt et al. 1998; Roy-Byrne et al. 1996).

Vor diesem Hintergrund wuchs das Bestreben Modellvorstellungen zu entwickeln, die eine hinreichende Erklärung für die Beteiligung multipler Systeme an der Entstehung einer Panikattacke berücksichtigen. In einer ursprünglichen Arbeit von Gorman et al. (1989) spielt der Hirnstamm mit seinen Kernstrukturen die zentrale Rolle bei der Entstehung einer akuten Panikattacke.

Abbildung 9. Modellvorstellung der akuten Panikattacke: Ursprung im Hirnstamm (nach Gorman et al. 1989)

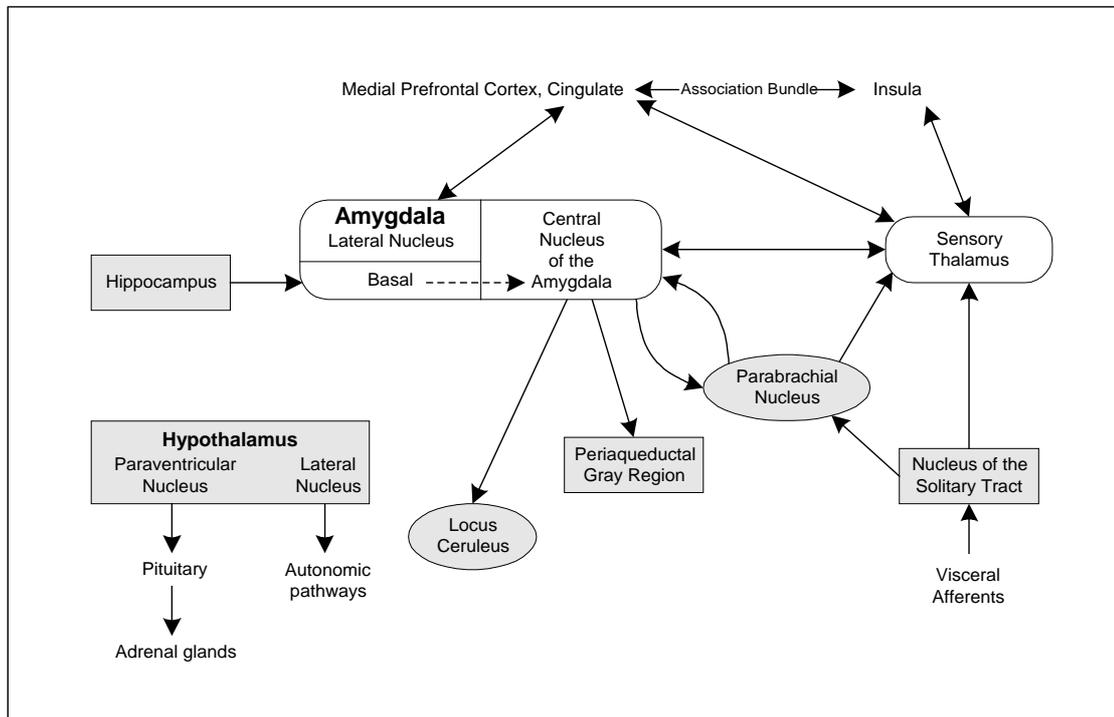


RN = raphe nuclei; PO = pontis oralis; LC = locus ceruleus;
NRG = nucleus reticularis gigantocellularis; SN = solitary nucleus.

Schließlich folgte eine weiterentwickelte Modellvorstellung, in der neue Erkenntnisse aus präklinischen Studien berücksichtigt wurden, und zu einem neuen Verständnis der Panikstörung mit den beteiligten Hirnstrukturen und Transmittersystemen führten (Gorman et al. 2000). In diesem Modell werden sowohl Strukturen im Hirnstammbereich wie auch Strukturen in höheren Hirnregionen wie z.B. Mandelkern und zerebraler Kortex einbezogen. Dazwischen bilden neuronale Verbindungen ein

komplexes Netzwerk, das u.a. auch den Einfluß von thalamischen und kortikalen Projektionen auf die autonomen und neuroendokrinen Reaktionen bei einer Panik-attacke verdeutlicht. Ferner werden Konditionierungsprozesse und kognitive Einfluß-faktoren berücksichtigt.

Abbildung 10. „Netzwerkmodell“ der Panikstörung (aus Gorman 2000).



Das „Netzwerkmodell“ bietet eine plausible Erklärung für die Vielfalt panikogener Substanzen bzw. Prozeduren. Dabei wird von der Vorstellung ausgegangen, dass es bei prädisponierten Patienten im Vorfeld der Attacke zu einer unspezifischen Aktivierung des gesamten hypersensitiven Angstnetzwerkes kommt. Die Aktivierung kann im Grunde durch jede Substanz erfolgen, die unangenehme Körpersensationen verursacht, die sich dann im Verlauf im Sinne einer Konditionierung verselbständigen. Die Untersuchungsergebnisse von Salkowskis und Clark (1989) zeigten, dass bereits ein neurokognitives Defizit in der Wahrnehmung von Hyperventilations-induzierten Körpersensationen zu einer abnormen autonomen Reaktion bei Patienten mit Panikstörung führen kann.

Die Inkonstanz von autonomen und neuroendokrinen Reaktionen in Provokationsversuchen beruht möglicherweise auf einer Störung von spezifischen Projektionen vom Mandelkern zu bestimmten Hirnstammzentren, wie z.B. dem LC. Allerdings darf bei Patienten mit Panikstörung keine einheitliche Disposition bezüglich der Aktivität und Sensibilität der beteiligten Hirnstrukturen vorausgesetzt werden. Deshalb kann die individuelle autonome und neuroendokrine Reaktion im Provokationsversuch (z.B. bei Hyperventilation) variieren und letztendlich auch zu unterschiedlich ausgeprägten CBFV-Veränderungen in der MCA bei Patienten mit Panikstörung führen. Die individuelle Disposition könnte auch zeitlichen Schwankungen unterworfen sein und bei Versuchswiederholung zu einer abweichenden Vasomotorenreaktivität der MCA bei demselben Patienten führen.

In der vorliegenden Studie wurde aber bei fast allen Patienten eine verminderte CO₂-Reaktivität der MCA ermittelt. Dieser Befund spricht nicht ein zufällig auftretendes Phänomen, sondern vielmehr für ein charakteristisches Merkmal bei Patienten mit Panikstörung.

4.6 Autonome Reaktivität und zerebraler Blutfluss bei Patienten mit Panikstörung

Im Verlauf einer Panikattacke sind körperliche Symptome obligat, die durch das autonome Nervensystem vermittelt werden, wie z.B. Palpitationen, Zittern, Tachykardie und Schwitzen (Liebowitz et al.1985; Gaffeny et al.1988; Lee et al.1988; Montigny et al.1988; Woods et al.1988; Papp et al.1993b; Bradwejn&Koszycki 1994). Nicht zuletzt deshalb wird eine autonome Dysfunktion in der Ätiologie der Panikstörung diskutiert. Studienergebnisse beschreiben bei Patienten mit Panikstörung u.a. eine verstärkte Aktivierung des autonomen Nervensystems (Stein et al.1992; Roth et al.1992), funktionelle Veränderungen im parasympathischen und sympathischen Nervensystem (Charney et al.1987,1992; George et al.1989; Yeragani et al. 1990,1994), eine cholinerge-adrenerge Dysbalance (Friedmann et al.1993; Yeragani et al. 1993 ,1994; Klein et al.1995) und Veränderungen der α -und β -Adrenorezeptorfunktion (Charney et al. 1986; Brown et al.1988; Maddock et al.1993). Insbesondere das Auftreten von respiratorischen Phänomenen, wie Dyspnoe und Hyperventilation, wurden als Ausdruck eines instabilen autonomen Nervensystems interpretiert (Papp

et al. 1993b). Allerdings existieren auch Studien, die keinen Anhalt für eine autonome Dysfunktion bei Patienten mit Panikstörung lieferten (Stein et al. 1994; Wilkinson et al. 1998, Ekeberg et al. 2003).

In der vorliegenden Studie ergaben die Analysen der Kreislaufparameter keinen signifikanten Gruppenunterschied bei Patienten und Probanden. Innerhalb beider Gruppen erfolgte ein hyperventilationsbedingter Anstieg der Herzfrequenz, der aber entgegen unseren Erwartungen bei den Patienten nicht besonders stark ausgeprägt war, sondern noch unterhalb dem der Probanden lag. Möglicherweise ist der ausbleibende exzessive Herzfrequenzanstieg das Resultat einer verminderten sympathischen Stimulation bei den Patienten mit Panikstörung während Hyperventilation, wie es bereits in einer Provokationsstudie mit Laktatinfusionen beobachtet wurde (Seier et al. 1997). Die Arbeitsgruppe um Seier führte die mangelnde sympathische Herzstimulation auf einem verstärkten und schnelleren Anstieg der ANH-Plasmakonzentration bei Patienten mit Panikstörung zurück. Nach kardialer Aktivierung wird das ANH von myoendokrinen Zellen im Herzen freigesetzt und ist auch in bestimmten Hirnregionen, wie im Hypothalamus und im LC vorhanden. Neben der inhibitorischen Wirkung auf die Cotisolsekretion, bewirkt ANH eine Hemmung der sympathischen Aktivität und besitzt vasodilatatorische Eigenschaften (vgl. Kap. 4.4). Möglicherweise verursacht die Hyperventilation, ähnlich wie die Gabe von Laktatinfusionen, eine verstärkte ANH-Sekretion bei Patienten mit Panikstörung.

Aufgrund der ätiopathologischen Bedeutung des autonomen Nervensystems, sind die Effekte der autonomen Gefäßinnervation auf den zerebralen Blutfluß von zunehmender Relevanz für psychobiologische Forschungsansätze bei der Panikstörung, zumal in der Körperperipherie bereits Durchblutungsveränderungen nachgewiesen wurden, die auf eine Angst-induzierte Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurückgeführt werden konnten (Mathew 1995). Desweiteren wurden in einer TCD-Kipptischuntersuchung abnorme CBF-Veränderungen in der rechten MCA bei Patienten mit Panikstörung nachgewiesen, deren Ausmaß nicht durch eine abnorme Herzfrequenz- oder Blutdruckreaktion erklärt werden konnte. Das Ergebnis spricht vielmehr für eine spezifische Dysregulation der zerebralen Autoregulation bei Patienten mit Panikstörung (Faravelli et al. 1997).

4.6.1 Sympathische und parasympathische Regulation der zerebralen Durchblutung

Das sympathische Nervensystem innerviert Gefäße im Karotisgebiet durch Fasern aus dem Ganglion cervicalis superior. Vertebrobasilare Gefäße und rostrale Teile des circulus willisi werden von Fasern aus dem Ganglion stellatum innerviert. Dabei läßt sich ein perivaskuläres Nervengeflecht von den großen basisnahen Arterien bis zu den Konvexen verfolgen. Allerdings nimmt die Innervationsdichte von den Hirnbasisarterien bis zu den kleinen Arteriolen ab. Außerdem besteht an der ACA und der MCA eine größere Innervationsdichte als an der VA und BA. Die sympathischen Nervenfasern verursachen durch Noradrenalinausschüttung eine zerebrale Vasokonstriktion. Beim Menschen führte die Sympathikusstimulation zu einer CBF-Reduktion um 5-15% (Mathew 1990b; Mathew 1995).

Die parasympathische Innervation der Zerebralgefäße ist noch nicht vollständig erforscht, aber vermutlich wird durch Acetylcholinfreisetzung eine Vasodilatation vermittelt. Als gesichert gilt die vasodilatatorische cholinerge Innervation an den kleinen Piaarterien und vermutlich auch an den zerebralen Mikrogefäßen. Im Tierversuch führte die Stimulation von perivaskulären parasympathischen Nervenfasern zu einem erhöhten CBF. Bei Katzen bewirkte Achetylcholin eine signifikant stärkere Vasodilatation an der MCA, ACA und an den anterioren Kleinhirnarterien, als an anderen Zerebralarterien. Allerdings ergaben Studien, dass der sympathische Einfluss an den Zerebralgefäßen dominiert, während die parasympathischen Effekte kaum an der zerebralen Vasomotion beteiligt sind (Wahl 1985; Palmer 1986; Hamel 1988; Schmidt-Thews 1990; Morita 1994).

Beim Menschen spielt das autonome Nervensystem eine untergeordnete Rolle in der zerebralen Durchblutungsregulation. So führte die Durchtrennung oder Stimulation von sympathischen Fasern nur zu geringen CBF-Veränderungen. Jedoch kann die sympathische Innervation unter bestimmten Umständen von Bedeutung sein, wie z.B. bei der zerebralen Gefäßregulation bei Hypertonie. In ähnlicher Weise wurde auch das Auftreten von akuter Angst mit einer sympathischen Aktivierung in Verbindung gebracht. In Untersuchungen wurde bei starker Angst eine zerebrale Vasokonstriktion beschrieben und eine Vasodilatation bei milder Angst. Unter anderem

zeigte sich eine Angst-assoziierte zerebrale Vasokonstriktion bei Gesunden und bei Patienten mit Angstkrankheiten in Provokationsversuchen mit CO₂, Laktat und Hyperventilation (Mathew 1990b, Mathew 1995, Mathew 1997a; Mathew 1997b)

Im Gegensatz dazu spricht die vorliegende TCD-Untersuchung gegen eine verstärkte Aktivierung der sympathischen Gefäßinnervation im Bereich der MCA und den nachgeschalteten Widerstandsgefäßen bei Patienten mit Panikstörung. Außerdem konnte den Patienten im Vorfeld der Untersuchung keine erhöhte Angstintensität festgestellt werden, was eine Angst-assoziierte zerebrale Vasokonstriktion unwahrscheinlich macht. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass bei den Patienten eine intakte hypokapniebedingte Vasokonstriktion stattfindet, während der signifikant verminderte CBFV-Abfall auf einer verminderten sympathischen Gefäßstimulation der MCA beruht.

Im Hyperventilationsversuch wurde bei gesunden Probanden eine Balanceverschiebung zu Gunsten der sympathischen Aktivität beobachtet (George et al. 1989). Dagegen tendieren Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch, ähnlich wie die Patienten bei Laktatinfusion, möglicherweise zu einer verstärkten vagalen Kontrolle. Für eine Shift zur vagalen Kontrolle spricht der verminderte Herzfrequenzanstieg während Hyperventilation. Obwohl die autonomen Messparameter, wie z.B. Herzfrequenz, nicht unbedingt sensitive Indikatoren für den zerebralen Vasotonus darstellen, liefern Untersuchungen mit der Vagus-Stimulations-Technik bei Patienten mit Epilepsie Hinweise für den vagalen Einfluß auf den CBF. Die linksseitige Vagusstimulation zeigte bei Patienten mit Epilepsie einen antidepressiven Effekt und einen erhöhten CBF im kontralateralen Bereich der rostralen Medulla, Hypothalamus, Insula und dem postzentralen Gyrus (Harden et al. 1999). Beidseits verminderte sich der CBF im Bereich des Hippokampus, Mandelkerns und Gyrus cingulus. Dabei wurden auch sensorisch afferente Vagusanteile identifiziert, die u.a. den LC erreichen. In welchem Ausmaß dafür vagalbedingte neurochemische Veränderungen verantwortlich sind bleibt spekulativ. Jedoch belegen klinische Untersuchungen und Tierversuche, dass durch eine Vagusstimulation gefäßaktive zerebrale Neurotransmittersysteme wie z.B. Noradrenalin und Serotonin beeinflusst werden können (Cohen et al. 1996).

4.6.2 Die Bedeutung von Locus ceruleus und Mandelkern

Aus dem Locus coeruleus im Hirnstamm entspringen noradrenalinhaltige Neurone, die über aufsteigende Bahnen Verbindungen zu höheren Hirnregionen wie Mandelkern; Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus und Hirnrinde haben. Diese diffuse noradrenerge Projektionen sind an der Verarbeitung von sensorische Informationen beteiligt und führen vermutlich durch eine gesteigerte Reaktivität zu einer Alarmreaktion, wie sie im Stadium von pathologischer Angst zu beobachten ist. In präklinischen Studien führte die elektrische Stimulation des Locus coeruleus zu einer natürlichen Furchtreaktion. Die pharmakologische Aktivierung von noradrenergen Neuronen mit dem α_2 -Antagonisten Yohimbin und CRH provozierte ebenfalls Furcht, während die Blockade mit trizyklischen Antidepressiva anxiolytisch wirkte. Deshalb ist zu vermuten, dass der Locus coeruleus und das noradrenerge System eine bedeutende Rolle in der Ätiologie der Panikstörung spielen (Krystal 1996).

Der Mandelkern und der benachbarte Hippokampus sind die wichtigsten Funktionsgebiete im mediobasalen Schläfenlappen und stehen in enger Verbindung mit dem Limbischen System und entfernten Hirnregionen. Vom Mandelkern ziehen efferente Bahnen zum Nucleus parabrachialis, dessen Stimulation zu einer erhöhten Respirationsrate führt. Weitere Bahnen führen zum lateralen Kern des Hypothalamus und bewirken eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, während die Projektionen zum paraventikulären Kern des Hypothalamus eine verstärkte Ausschüttung von Nebennierenhormonen bewirken. Interessanterweise existieren auch Bahnen zwischen Mandelkern und Locus coeruleus, der an der noradrenergen Innervation der zerebralen Blutgefäße beteiligt ist (Mathew 1995).

Der mediobasale Schläfenlappen lässt sich verstehen als eine Art Schnittstelle für unterschiedlichste, darunter emotional bedeutsame und vermutlich auch körperliche Informationen und erlaubt damit die Bewertung eines gegenwärtigen Ereignis als Bedrohung. Bei Erkennung einer vermeintlichen Gefahrensituation wird dann eine Angstreaktion einschließlich ihrer vegetativ-endokrinen und motorischen Komponenten ausgelöst (Konvergenz). Die Strukturen im mediobasalen Schläfenlappen haben außerdem die Fähigkeit zur Erregungsversärfkung, wodurch z.B. berohliche Situationen unmittelbar beantwortet oder abgespeichert werden können (neuronale

Plastizität). Allerdings kann dieser Mechanismus bei wiederholten oder starken Reizen außer Kontrolle geraten und zu Angstanfällen bzw. Panikreaktionen führen (Strian 1995). Für Patienten mit Panikstörung könnte der Hyperventilationsversuch einen adäquaten Reiz zur unkontrollierten Aktivierung dieser Mechanismen darstellen, wobei die Missinterpretation von Körpersymptomen und Automatisierungsprozesse entscheidend dazu beitragen können. Möglicherweise führt dabei die Interaktionen zwischen Mandelkern und Locus coeruleus zu einer verstärkten noradrenergen Stimulation der Zerebralgefäße, die sich zu den CO₂-vermittelten Effekten addiert (Gorman et al. 2000). Auch bei der Stimulation des Nuc. Parabrachialis werden zerebrovaskuläre Effekte diskutiert, wobei hier eine Beteiligung von serotonergen Mechanismen vermutet wird.

4.7 Die Rolle von Serotonin bei der Panikstörung

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden als Medikation der Wahl zur Therapie der Panikstörung eingesetzt. Häufig verordnete Substanzen sind Paroxetin, Citalopram, Fluoxetin, Setralin, und Fluvoxamin (Am Psych Ass 1998; Scott et al. 2001). Klinische Studien zeigten, dass erst eine mehrwöchige Therapie zur Reduktion der Panikattacken führt (Schneier et al. 1990; Klein 1996, Pollack et al. 1998). Das gemeinsame Wirkprinzip der SSRI beruht auf der Blockade des aktiven Serotoninrücktransports in das präsynaptische Neuron. In geringem Ausmaß wird auch die Noradrenalinwiederaufnahme gehemmt (Reinbold 1998). Serotonin ist an der Regulation verschiedener Körperfunktionen beteiligt, wie z.B. kardiovaskuläre und respiratorische Aktivität, neuroendokrine Sekretion, motorische Aktivität, Sexualverhalten und Schlaf.

Im CO₂-Inhalationsversuch bewirkte der Serotoninvorläufer L-5-Hydroxytryptophan eine signifikante Reduktion der Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung. Dies deutet auf einen Zusammenhang von serotonerger System und CO₂-Sensibilität bei Patienten mit Panikstörung hin (Schruers et al. 2002).

4.7.1 Neuroanatomie serotonerger Hirnstrukturen

Die Synthese von Serotonin erfolgt hauptsächlich in den Neuronen der Raphekerne im Mittelhirn. Von dort aus verlaufen Axone in praktisch alle Teile des Gehirns und

Rückenmarks. Hohe Serotoninkonzentrationen finden sich im Hippokampus, Hypothalamus, den Basalganglien, im Mandelkern und im präfrontalen Kortex.

Von Bedeutung sind die rostralen Bahnen, die den Raphekernen entspringen und limbische bzw. kortikale Strukturen erreichen. Projektionen vom medialen Raphekern ziehen zum Hypothalamus und dem Limbischen System. Diese sind vermutlich an der Vermittlung von Angst- und Furchtreaktionen beteiligt. Möglicherweise vermitteln diese Bahnen auch autonome Effekte, wie sie bei Panikattacken und Erwartungsängsten auftreten.

Die Bahnen des dorsalen Raphekerns ziehen hauptsächlich zum Vorderhirn, den Basalganglien und den Hypothalamuskernen. Ihnen wird ein maßgeblicher Einfluß auf kognitive Prozesse und motorischem Verhalten zugeschrieben, wie sie z.B. bei der Mißinterpretation von Körpersensationen und phobischem Verhalten auftreten (Grove 1997; Ulderico Freo 1996; Krystal 1996).

Serotoninrezeptoren

Die Klassifikation der Serotoninrezeptoren ist noch nicht abgeschlossen. Jedoch gilt als gesichert, dass die Rezeptorsubtypen 5-HT_{1A}, 5-HT₂ und 5-HT₃ an der Steuerung des emotionalen Verhaltens beteiligt sind (Kojda 1997; Hoyer 1997).

In postmortalem Hirngewebe fand sich eine hohe Dichte von 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Hippokampus, Mandelkern, Thalamus und oberflächigen Kortexschichten. Eine hohe Dichte von 5-HT₂-Rezeptoren zeigte sich in limbischen Strukturen und in großen Teilen des Kortex. Im Limbischen System vermitteln 5-HT_{1A}-Rezeptoren anxiolytische, antidepressive und antiaggressive Effekte. Bei m-CPP induzierten Panikattacken sind vermutlich 5-HT₂-Rezeptoren beteiligt. Dabei führt die Stimulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren bzw. die Inhibition von 5-HT₂-Rezeptoren zu gleichgerichteten Verhaltensveränderungen (Seibyl 1991; Krystal 1996; Reinbold 1998)

Die serotonerge Transmission wird über präsynaptische Autorezeptoren reguliert, die in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation, als somatodendritische und terminale Autorezeptoren bezeichnet werden. Als gesichert gilt, dass der 5-HT_{1A}-Rezeptor als somatodendritischer Autorezeptor in den Raphekernen und als postsynaptischer

Rezeptor im Hippokampus agiert. Studien mit 5-HT_{1A}-Agonisten zeigten, daß der 5-HT_{1A}-Autorezeptor die Serotoninausschüttung in den Rapheneuronen hemmt.

Die terminalen Autorezeptoren entsprechen bei Ratten dem 5-HT_{1B}-Rezeptortyp. Die Aktivierung führte im Tierversuch zu einer Inhibition der terminalen Serotoninausschüttung. Allerdings lässt sich dieser Subtyp nicht beim Menschen nachweisen, stattdessen wird dieser durch den ähnlichen, aber nicht identischen, 5-HT_{1D}-Autorezeptor ersetzt (Feighner 1991).

4.7.2 Pharmakologische Untersuchungen

Die Therapie mit SSRI zeigt häufig einen biphasischen Verlauf mit einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik im Initialstadium. Auch die einmalige Verabreichung des selektiven Serotoninagonisten m-CPP führte zu einer Panikrate von 60% bei Patienten mit Panikstörung. Im Gegensatz dazu wurde der biphasische Therapieverlauf nicht bei Patienten mit Depression beobachtet, was zu der Vermutung führte, dass bei Patienten mit Panikstörung eine Hypersensitivität der postsynaptischen Serotoninrezeptoren besteht (Kahn et al.1988; George et al.1995; E. Klein et al.1991; Grove et al.1997). Folglich wurde vermutet, dass der antipanische Effekt von SSRI auf einer „down-Regulation“ von hypersensitiven postsynaptischen Serotoninrezeptoren beruht (Serotonin-Exzess-Hypothese) oder auf einer verzögerten Desensibilisierung von somatodentritischen 5-HT_{1A}-Autorezeptoren in der Rapheregion (Targum et al.1989; Stahl et al.1998). Andere Autoren erklärten die SSRI-Wirkung durch eine Aktivierung der 5-HT_{1A}-Autorezeptoren mit einer „down-Regulation“ der 5-HT₂-Rezeptoren und einer gesteigerter Reaktivität der postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren (Feighner et al.1991). Tierexperimentelle Untersuchungen mit Fluoxetin deuten auf eine Desensibilisierung von 5-HT_{1A}-Autorezeptoren in den dorsalen und medianen Raphekernen hin (Kreiss &Lucki 1995).

Deutlich mehr Befunde sprechen allerdings für die Serotonin-Mangel-Hypothese, wie z.B. Studien mit dem hochselektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram und Escitalopram, die eine sehr gute Besserung der Paniksymptomatik und weiterer panikassoziierter Angstsymptome zeigten (Boerner 2004).

Allerdings gibt es auch pharmakologische Untersuchungen, die für eine noradrenerge Dysregulation als pathologisch relevante Ursache der Panikstörung sprechen, wie z.B. der verminderte Noradrenalinumsatz bei Patienten nach einer Langzeittherapie mit Alprazolam (DenBoer&Westenberg 1990; Charney et al.1986). Dagegen existieren über den antipanischen Wirkmechanismus von Clomipramin, das sowohl die Noradrenalin- wie auch die Serotoninwiederaufnahme hemmt, gegensätzliche Ansichten. Einerseits wird vermutet, dass der antipanische Effekt durch einen aktiven Metaboliten vermittelt wird, der als potenter Hemmer der Noradrenalinwiederaufnahme wirkt, während andere Autoren die Behandlungserfolge weiterhin auf die Hemmung der Serotoninwiederaufnahme zurückführen (Gastpar 1998). Gorman et al. (2000) analysierten Forschungsergebnisse, die auf eine Interaktion zwischen dem serotonergen und noradrenergen System bei der Panikstörung hindeuten. So wurden serotonerge Neurone beschrieben, die noradrenerge Neurone im Locus ceruleus hemmen. Außerdem führte die Therapie mit Fluoxetin zu einem erniedrigten Plasmaspiegel von Noradrenalinmetaboliten bei Patienten mit Panikstörung. Deshalb könnte der Panikstörung auch eine noradrenerge Dysregulation zu Grunde liegen, die sich nach der Therapie mit SSRI normalisiert (Charney et al.1987/1992; Aston-Jones et al.1991; Coplan et al.1997).

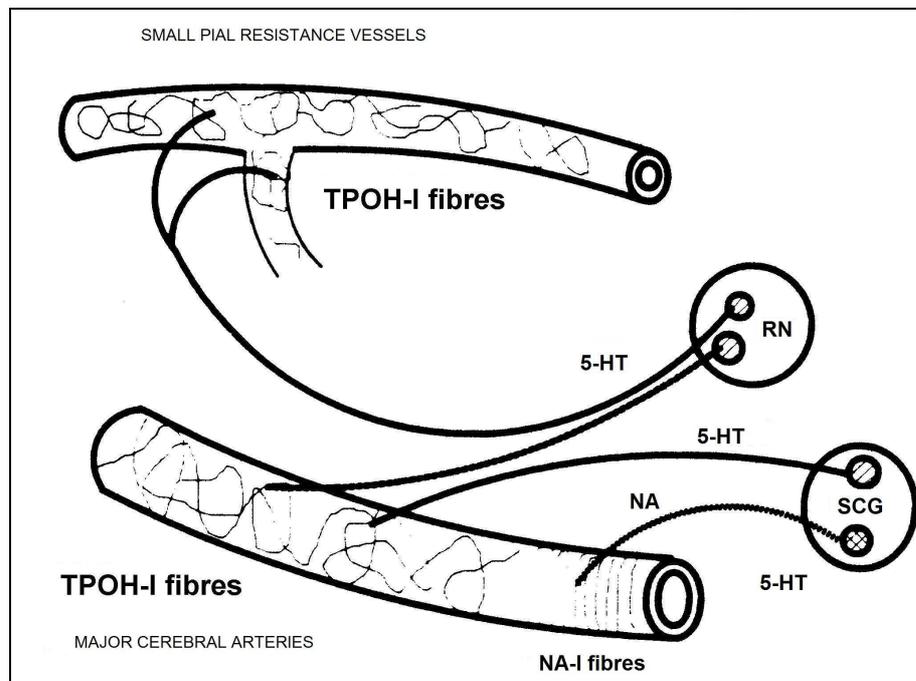
4.7.3 Vaskuläre und Zerebrovaskuläre Effekte von Serotonin

Die gefäßaktive Wirkung von Serotonin ist komplex. An isolierten arteriellen Blutgefäßen mit intaktem Endothel verursacht Serotonin eine über endotheliale 5-HT₁-Rezeptoren vermittelte Relaxation, die auf einer endothelvermittelten Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Prostacyclin beruht. Dagegen wirkt Serotonin an der glatten Gefäßmuskelzelle über eine direkte Stimulation von 5-HT₂-Rezeptoren vaso-konstriktiv. Beim Menschen wurden vasokonstriktive Reaktionen an den Lungen-, Koronar- (5-HT_{2A}/5-HT_{1B}) und Nierengefäßen beobachtet (Schmidt-Thews 1991; Forth 1996; Kojda 1997). Am Skelettmuskel und nach intravenöser Verabreichung bewirkt Serotonin eine Vasodilatation.

Die gefäßaktive Wirkung von Serotonin ist bei Erkrankungen wie z.B. der Migräne (5-HT_{2B}-Rezeptoren) von pathophysiologischer Bedeutung.

Grundlegende Erkenntnisse über die serotonerge Innervation der Zerebralgefäße basieren auf tierexperimentellen Untersuchungen. Dabei werden die kleinen Piagefäße und die Arteriolen von rein serotonergen Fasern aus den Raphekernen innerviert. Dagegen erfolgt die Innervation der großen Zerebralgefäße durch extrazerebrale sympathische Fasern aus dem Ganglion cervicalis superior, die vermutlich in der Lage sind, Serotonin zu produzieren. Wahrscheinlich werden die großen Zerebralgefäße auch über rein serotonerge Nervenfasern aus dem Ganglion cervicalis superior innerviert. Eine neuronale Verbindung zwischen den Raphe-Im Bereich der zerebralen Mikrozirkulation wird von einer direkten serotonergen Gefäßinnervation ausgegangen. Vermutlich sind dabei auch perivaskulär lokalisierte Astrozyten beteiligt. Die Existenz von Serotoninrezeptoren an der Astrozytenmembran deutet auf eine Informationsübertragung zwischen serotonergen Neuronen und Astrozyten hin. Deshalb wird ein direkter (neuronal) oder indirekter (Astrozyten) Zusammenhang zwischen der zerebralen Durchblutungsregulation und der intrazerebralen Serotinausschüttung diskutiert (Cohen 1996).

Abbildung 11. Schematische Darstellung der serotonergen Innervation der Zerebralgefäße auf der Basis von tierexperimentellen Untersuchungen (aus Bonvento 1991).



TPOH= Tryptophan-Hydroxylase-immunoreaktive Nervenfasern

In Studien wurde der direkte vasomotorische Effekt von Serotonin auf die glatte Gefäßmuskulatur *in vitro* untersucht. Dabei führte Serotonin in geringer Konzentration zu einer Kontraktion der Zerebralf Gefäße. An der isolierten menschlichen BA zeigte sich ebenfalls ein vasokonstriktorisches Effekt. Dagegen wurden auch vasodilatatorische Reaktionen an den Piaarterien nach Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin beobachtet. Für die Vermittlung von vasokonstriktorisches Reaktionen werden die Rezeptorsubtypen 5-HT₁ und 5-HT₂ verantwortlich gemacht, während bei vasodilatatorischen Reaktionen vermutlich auch β -Adrenorezeptoren beteiligt sind. Aufgrund der Verteilung und der Funktion von Serotoninrezeptoren überwiegt am *circulus willisii* und den großen Zerebralarterien die vasokonstriktorisches Reaktion, während an den kleinen Arteriolen und Piagefäßen der vasodilatatorische Effekt überwiegt (Parsons 1991)

In situ Untersuchungen zeigten außerdem, dass die resultierende Gefäßreaktion vom Gefäßkaliber abhängig ist. Die Arteriolen mit einem kleineren Durchmesser als 70 μ m reagierten mit einer Dilatation nach Applikation von Serotonin. Dagegen tendierten die Arterien mit einem Durchmesser größer als 200 μ m zu einer Vasokonstriktion (Bonvento 1991).

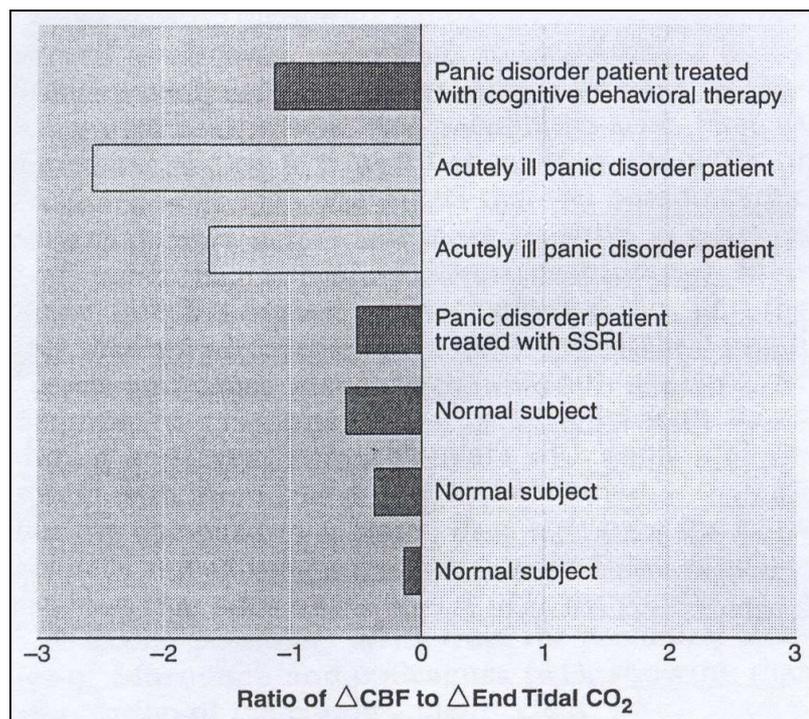
Die komplexe Wirkung von Serotonin auf die zerebrale Durchblutungsregulation beruht offensichtlich auf dem Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren wie z.B. Verteilung und Funktion der Rezeptoren, Gefäßdurchmesser und Art der Spezies. Da endogen freigesetztes Serotonin nichtselektiv alle Rezeptorsubtypen aktiviert, ist der Gesamteffekt auf die zerebrale Durchblutung abhängig von der Balance zwischen kontrahierenden und dilatierenden Rezeptoren.

4.8 Serotonerge Dysfunktion bei Hyperventilation

Gorman et al. (2000) untersuchten mittels [133Xe]-SPECT die hyperventilationsbedingten zerebralen Blutflussveränderungen bei einem kleinen Kollektiv von akut erkrankten sowie medikamentös und verhaltenstherapeutisch behandelten Patienten mit Panikstörung und Kontrollpersonen. Die Messungen ergaben einen signifikant größeren Abfall der globalen zerebralen Durchblutung bei den Patienten mit Panikstörung (s. Abbildung 12).

Die Therapie mit SSRI (Fluoxetin) führte zu einer Normalisierung der hyperventilationsbedingten Blutflussveränderungen bei einem Patienten mit Panikstörung, nicht aber die verhaltenstherapeutische Behandlung. Deshalb lässt sich vermuten, dass bei Patienten mit Panikstörung eine serotonerge Dysregulation der zerebralen Durchblutungsregulation vorliegt. Allerdings ist nicht geklärt, wie die SSRI den Kontraktionszustand der Zerebralgefäße während Hyperventilation beeinflussen können. Möglicherweise verursachen serotonerge Projektionen vom dorsalen Raphekern eine Vasokonstriktion in der Kortexregion. Einer anderen Theorie zufolge, könnten SSRI durch direkte oder indirekte Inhibition des Locus ceruleus bzw. Nuc. Parabrachialis zu einer Normalisierung der Vasoreaktion führen (Gorman et al. 2000). Aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl kann das angeführte Studienergebnis nicht als repräsentativ für alle Patienten mit Panikstörung betrachtet werden, zumal beobachtet wurde, dass zerebrale Blutflussveränderungen innerhalb eines Patientenkollektivs durchaus variieren können. Außerdem müssen weitere Einflussfaktoren, wie z.B. das individuelle Angstniveau, berücksichtigt werden.

Abbildung 12. Globale CBF-Veränderungen während einer freiwilligen Hyperventilation bei Patienten mit Panikstörung und Probanden. Korrigiert nach dem Grad der Hypokapnie (aus Gormann et al. 2000).



Sollten die hyperventilationsbedingten zerebralen Durchblutungsveränderungen tatsächlich auf der direkten gefäßaktiven Wirkung von Serotonin beruhen, muß die unterschiedliche Serotoninrezeptorenverteilung an den Zerebralfäßen berücksichtigt werden. Demzufolge wäre an der MCA eine serotoninvermittelte Vasokonstriktion zu erwarten. Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten in der vorliegenden Studie nicht mit SSRI behandelt waren, ist ein Defizit an freiem Serotonin denkbar. Unter diesen Umständen würden im Hyperventilationsversuch weniger Serotoninrezeptoren an der MCA aktiviert werden, woraus eine verminderte Vasokonstriktion resultiert. Diese Vorstellung ist mit den vorliegenden Messergebnissen vereinbar.

Weiterhin zeigten tierexperimentelle Untersuchungen einen direkten Zusammenhang zwischen der extrazellulären Kalziumkonzentration und der Serotoninfreisetzung in den Piagefäßen. Die Freisetzung wurde durch Kalziumentzug blockiert (Bonvento et al.1991). Daraus lässt sich vermuten, daß durch die Abnahme von ionisiertem Serumkalzium bei Hyperventilation, die zerebrale Serotoninfreisetzung und der zerebrale Blutfluss beeinflusst werden. Möglicherweise existiert bei Patienten mit Panikstörung eine dysregulierte Kopplung zwischen Kalziumabfall und Serotoninfreisetzung. Prinzipiell müssen diese Vermutungen als Spekulation betrachtet werden und bedürfen der Bestätigung durch weiterführende Studien.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND PERSPEKTIVEN

In den letzten Dekaden konnten wichtige Fortschritte in der Erforschung der Pathogenese von Angststörungen erzielt werden. Bemerkenswerterweise spielten dabei meist psychologische, vor allem kognitive und lerntheoretische Ansätze, eine vorherrschende Rolle. Bei den spontanen Angstattacken, die eng mit vegetativ-somatischen Symptomen verbunden sind, bestand jedoch schon immer die Vorstellung, dass auch neurobiologische Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung sind. Insbesondere führten das gemeinsame Auftreten von Angst und Hyperventilation und die Diskussion über eine abnorme CO_2 -Empfindlichkeit zur Weiterentwicklung von Hyperventilationsmethoden, die einen wichtigen psychobiologischen Forschungsansatz bei der Panikstörung darstellen. Allerdings wurden die damit verbundenen zerebrovaskulären Veränderungen kaum untersucht, was sich mit der methodischen Weiterentwicklung der transkraniellen Dopplersonographie rasch änderte und nun die Möglichkeit bietet, die zerebrale Vasomotorenreaktivität unter hyperventilationsinduzierten Angstzuständen bei Patienten mit Panikstörung zu überprüfen. Vor diesem Hintergrund zeigte sich in einer Pilotstudie von Gibbs (1992) eine signifikant erniedrigte zerebrale Blutflußgeschwindigkeit in der A. basilaris bei Patienten mit Panikstörung. In einer Replikationsstudie mit zusätzlicher Messung des endexpiratorischen CO_2 -Gehalt der Atemluft bestätigten Ball et al (1997) die Reproduzierbarkeit der Blutflussveränderungen in der A. basilaris. Dagegen wurden andere proximale Abschnitte der großen Zerebralgefäße nicht untersucht.

In der vorliegenden Studie sollte daher mit einem standardisierten TCD-Monitoringverfahren überprüft werden, ob die bisher bei Patienten mit Panikstörung beschriebenen Hyperventilationseffekte an der A. basilaris auch an der A. cerebri media nachweisbar sind. Ferner sollte die Untersuchung mit einer simultanen und kontinuierlichen Messung des endexpiratorischen CO_2 -Gehalt der Atemluft, der Herzfrequenz und des Blutdrucks durchgeführt werden. Weiterhin sollte anhand der hyperventilationsbedingten Blutfluss- und CO_2 -Veränderungen die Vasomotorenreaktivität der A. cerebri media berechnet werden und ein Vergleich zwischen Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollpersonen erfolgen.

So wurde bei jeweils 11 Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollpersonen, die sich in Alter und Geschlecht entsprachen, eine TCD-Monitoringuntersuchung der rechten A. cerebri media im Hyperventilationsversuch durchgeführt. Die Hyperventilationsdauer betrug insgesamt 3 Minuten. In der Voruntersuchung wurden beidseits an der A. cerebri media Dopplerströmungsspektren in Ruhe abgeleitet, um den Pulsatilitäts- und Resistance-Index zu bestimmen und um Seitendifferenzen auszuschließen.

Die TCD-Monitoringuntersuchung ergab einen signifikant geringeren Abfall der mittleren Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media bei Patienten mit Panikstörung während Hyperventilation. Ferner ergab die Berechnung der Vasomotorenreaktivität eine signifikant verminderte CO₂-Reaktivität der A. cerebri media bei Patienten mit Panikstörung. Dabei unterschied sich der endexpiratorische CO₂-Gehalt der Atemluft weder in Ruhe noch während der Hyperventilation signifikant von den Kontrollpersonen. Ebenso konnten in den Voruntersuchungen keine signifikanten Unterschiede für die Blutflussgeschwindigkeiten und den Pulsatilitäts- und Resistance-Index festgestellt werden, noch zeigten sich Seitendifferenzen. Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die Patienten einen geringeren hyperventilationsbedingten Abfall der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media aufweisen als die gesunden Kontrollpersonen. Weiterhin kann das von uns ermittelte Untersuchungsergebnis nicht auf eine unterschiedliche Hyperventilationsintensität bei Patienten und Kontrollpersonen zurückgeführt werden.

Ferner ergab die Auswertung der Herzfrequenzmessungen keinen signifikanten Gruppenunterschied während des gesamten Untersuchungsablaufs. Die Patienten und Kontrollpersonen zeigten einen hyperventilationsbedingten Anstieg der Herzfrequenz, der bei den Patienten tendenziell geringer ausgeprägt war, aber nicht das Signifikanzniveau erreichte. Weiterhin führte die Hyperventilation zu einem geringfügigen Abfall der Blutdruckwerte, die sich während des gesamten Untersuchungsablaufs nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollpersonen unterschieden.

Das vorliegende Studienergebnis ist ein weiterer Beleg für abnorme zerebrale Blutflussveränderungen bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch. Ferner ergaben unsere Messungen den Nachweis, dass eine Hyperventilation zu regional unterschiedlichen Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in

der A.cerebri media und der A. basilaris führt. Allerdings sind dafür bisher keine eindeutigen pathophysiologische Zusammenhänge bekannt. Unter Berücksichtigung von ätiopathologischen Hypothesen der Panikstörung, könnte eine abnorme zerebrovaskuläre CO₂-Sensitivität zu einer verminderten Tonisierung der A.cerebri media und den nachgeschalteten Gefäßabschnitten führen. Daneben ist das autonome Nervensystem an der Regulation des Vasotonus der Zerebralgefäße beteiligt, wobei die Sympathikusaktivierung den Vasotonus erhöht. Der tendenziell geringere Herzfrequenzanstieg bei Patienten mit Panikstörung spricht für eine verminderte sympathische Aktivierung während Hyperventilation, was zu einer verminderten Tonisierung von zerebralen Gefäßabschnitten führen könnte. Ferner ist das serotonerge System nicht nur von ätiologischer und therapeutischer Bedeutung bei der Panikstörung, sondern es existieren darüberhinaus Hinweise für eine Beteiligung von serotonerg vermittelten zerebrovaskulären Effekten an hyperventilationsbedingten Blutflussveränderungen bei Patienten mit Panikstörung.

Das vorliegende Studienergebnis festigt die Bedeutung der transkraniellen Dopplersonographie zur Erfassung von regionalen Blutflussveränderungen bei Patienten mit Panikstörung im Hyperventilationsversuch. Zusammen mit bildgebenden Techniken ist diese Methode ein wertvolles Verfahren für zukünftige Untersuchungen der zerebrovaskulären CO₂-Reaktivität bei Patienten mit Panikstörung. So erlauben unsere Messungen keine Beurteilung der Hyperventilationseffekte an der linksseitigen A. cerebri media und der A. basilaris. In Zukunft sollten daher mit einem standardisierten TCD-Monitoringverfahren bilaterale Messungen an der A.cerebri media sowie Simultanmessungen an der A.cerebri media und der A.basilaris durchgeführt werden. Weiterhin sollten zukünftig TCD-Studien mit geplanten Verlaufskontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um die Konstanz der zerebralen CO₂-Reaktivität zu überprüfen und um die therapeutischen Effekten auf die hyperventilationsbedingten zerebralen Blutflussveränderungen bei Patienten mit Panikstörung zu erfassen. Aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl ist die repräsentative Aussagekraft des vorliegenden Studienergebnis eingeschränkt und es besteht deshalb die Notwendigkeit für vergleichbare Folgestudien mit größeren Patientenzahlen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H
Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries.
J Neurosurg 1982; 57:769-74
- Aaslid R.
Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation.
Stroke 1987; 17:771-775
- Aaslid R., Lindegaard K.-F., Sorteberg W., Nornes H.
Cerebral autoregulation dynamics in humans
Stroke 1989; 20:45-52
- Aaslid R., Newell D.W., Stooss R., Sorteberg W., Lindegaard K.-F.
Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans
Stroke 1991; 22:1148-1154
- Aaslid R.
Development and Principles of Transcranial Doppler in: Transcranial Doppler, Newell D.W., Aaslid R.
Raven Press Ltd., New York 1992, 1-8
- American Psychiatric Association:
Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder.
Am J Psychiatry; 155 (May supp): pp11-13
- Arts M.G.J.
On the instantaneous measurement of blood flow by ultrasonic means.
Med Biol Eng 1972; 10:23-34
- Asmundson Gordon J.G. and Stein Murray B.
Triggering the false suffocation alarm in panic disorder patients by using a voluntary breath-holding procedure.
Am J Psychiatry 1994; 151:264-266
- Aston-Jones G., Akaoka H., Charlety P. and Chouvet G.
Serotonin selectively attenuates Glutamat-evoked activation of noradrenergic Locus coeruleus neurons.
J Neurosciences 1991; 11(3):760-769

-
- Ball S. and Shekhar A.
Basilar artery response to hyperventilation in panic disorder.
Am J Psychiatry 1997; 154:1603-1604
 - Bandelow B., Wedekind D., Pauls J., Broocks A., Hajak G. and R  ther E.
Salivary Cortisol in panic attacks.
Am J Psychiatry 2000; 157:454-456
 - Battaglia M.
Beyond the usual suspects: a cholinergic route for panic attacks. [Review] [76 refs]
Molecular Psychiatry 2002; 7(3):239-246
 - Beck AT, Epstein N, Brown G et al.
An inventory for measuring clinical anxiety
J Consult Clin Psychol 1988; 56:893-897
 - Benkelfat C., Bradwejn J., Meyer E., Ellenbogen M., Milot s., Gjedde A. and Evans A.
Functional neuroanatomy of CCK₄- induced anxiety in normal healthy volunteers.
Am J Psychiatry 1995; 152:1180-1184
 - Biber B., Alkln T.
Panic disorder subtypes: Differential responses to CO₂ challenge.
Am J Psychiatry 1999; 156:739-744
 - den Boer J.A. and Westenberg H.G.M.
Behavioral, neuroendocrine and biochemical effects of 5- Hydroxytryptophan administration in panic disorder.
Psych Res 1990; 31:267-278
 - Boerner R.J.
Citalopram und Escitalopram in der Therapie der Panikstörung mit und ohne Agora-phobie
Psychopharmakotherapie 2004; 11:110-119
 - Bradwejn J. and Koszycki D.
Imipramine antagonism of the panicogenic effects of Cholecystokinin Tetrapeptide in panic disorder patients.
Am J Psychiatry 1994; 151:261-263
 - Brandt CA, Meller J, Keweloh L, Hoschel K, Staedt J, Munz D, Stoppe G

Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients with panic disorder.

J Neural Transmission 1998; 105 (10-12):1325-33

- Brass L., Pavlakis S., De Vito D., Piomelli S., Mohr J.
Transcranial Doppler measurements of middle cerebral artery. Effect of hematocrit
Stroke 1989; 19:1466-1469
- Bremner J.D., Innis R.B., White T., Fujita M., Silbersweig D., Goddard A.W., Staib L., Stern E., Cappiello A., Woods S., Baldwin R. and Charney D.S.
SPECT [I-123] Iomazenil measurement of the Benzodiazepine rezeptor in panic disorder.
Society of Biological Psychiatry 2000; 47:96-106
- Brouwers P., Vriens E.M., Musbach M., Wienecke G.H., van Hufelen A.C
Transcranial pulsed Doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy children and adolescents in relation to age and sex.
Ultrasound Med Biol 1990; 16:1-8
- Brown S.L., Charney D.S., Woods S.W. et al.
Lymphocyte b-adrenergic receptor binding in panic disorder.
Psychopharmacology (Berl) 1988; 94:24-28
- Brunhölzl C, Müller HR
Transkranielle Doppler-Sonographie in Orthostase.
Ultraschall 1986; 7:248-252
- Burnstock G.
Neurogenic control of cerebral circulation.(Review 84 refs)
Cephalalgia 1985; 5 Suppl 2:25-33 (Abstract)
- Busija D.W. and Heistad D.D.
Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation.
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology 1984; 101, 161
- CGI: Clinical Global Impressions
National Institute of Mental Health. Clinical global Impressions. Bonato RR (eds), Manual for the EDCEU assessment battery. 2. Rev. -12-6). Chevy Chase, Maryland

-
- Chambless DL, Caputo C, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C
The mc Inventory for Agoraphobia.
Behav Res Ther 1985; 52:1090-1097
 - Charney D.S. and Heninger G.R.
Abnormal regulation of noradrenergic function in Panic Disorder.
Effects of Clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder.
Arch Gen Psychiatry 1986; 43:1042- 1054
 - Charney D.S and Heninger G.R.
Serotonin function in panic disorders: The effect of intravenous Tryptophan in healthy subjects and patients with panic disorder before and during Alprazolam treatment.
Arch Gen Psychiatry 1986; Vol 43: 1059-1066
 - Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. and Heninger G.R.
Neurobiological mechanisms of panic anxiety: Biochemical and behavioral correlates of Yohimbine-induced panic attacks.
Am J Psychiatry 1987; 144:1030-1036
 - Charney D.S., Woods S.W., Nagy L.M., Heninger G.R.
Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients.
Acta Psychiatr Scand 1992; 86:273-282
 - Clark D.M.
A cognitive approach to panic.
Behav Res Ther 1986; Vol.24, 4:461-470
 - Cohen Z., Bonvento G., Lacombe P. and Hamel E.
Serotonin in the regulation of brain microcirculation (Abstract).
Progress in Neurobiology 1996; 50(4):335-362
 - Coplan J.D., Papp L.A., Pine D., Martinez J., Cooper T., Rosenblum L.A., Klein D.F. and Gorman J.M.
Clinical improvement with Fluoxetine therapy and noradrenergic function in patients with panic disorder.
Arch Gen Psychiatry 1997; 54:643-648
 - Coplan J.D., Goetz R., Klein D.F., Papp L.A., Fyer A.J., Liebowitz M.R., Davies S.O., Gorman J.M.
Plasma Cortisol concentrations preceding lactate-induced panic

Psychological, biochemical and physiological correlates

Arch Gen Psychiatry 1998; 55:130-136

- Cristofaro de M.T.R., Sessarego A., Pupi A., Biondi F. and Faravelli C.
Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study.
Biol Psychiatry 1993; 33:505-512
- Dager S.R., Strauss W.L., Marro K.I., Richards T.L., Metzger G.D. and Artru A.A.
Proton Magnetic Resonance Spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects.
Am J Psychiatry 1995; 152:666-672
- Dahl A., Lindegaard K.-F., Russell D., Nyberg-Hansen R., Rootwelt K., Sorteberg W. and Nornes H.
A Comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity.
Stroke 1992; 23:15-19
- Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen DSM-III-R.
Beltz Verlag · Weinheim und Basel 1989
- Diehl R.R., Henkes H., Nahser H.-C., Kühne D., Berlit P.
Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations -a transcranial Doppler study
Stroke 1994 a; 25:1574-1580
- Diehl R.R., Linden D., Lücke D., Berlit P.
Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure - a clinical test of autoregulation
Stroke 1995 b; 26:1801-1804
- Diehl R.R., Berlit P.
Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie
Springer Verlag 1996
- Ebert D. und Loew T.
Psychiatrie systematisch
3.Auflage - Bremen: UNI-MED 1999
- Ekeberg O, Hedley L, Einvik G, Rostrup M, Hoffart A
Sympathetic reactivity in agoraphobic patients with and without personality disorders.

- J Psychosomatic Research 2003; 54:457-ff
- Faravelli C, Marinoni M, Spiti R, Ginanneschi A, Serena A, Fabbri C, Di Matteo C, Del Mastio M, Inzitari D.
Abnormal brain hemodynamic responses during passive orthostatic challenge in panic disorder.
Am J Psychiatry 1997; 154:378-383
 - Feighner J.P. and Boyer W.F.
Selective Serotonin- reuptake inhibitors.
Perspectives in Psychiatry Vol.1; John Wiley&Sons Ltd 1991
 - Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Spektrum Akademischer Verlag 1996, 7. Auflage; S. 329
 - Friedmann BH, Thayer JF, Borkovec TD, Tyrrell RA, Johnson BH, Columbo R
Autonomic characteristics of nonclinical panic and blood phobia.
Biol Psychiatry 1993; 34:298-310
 - Gaffney F.A., Fenton B.J., Lane L.D. and Lake R.
Hemodynamic, ventilatory and biochemical responses of panic patients an normal controls with sodium lactate infusion and spontaneous panic attacks.
Arch Gen Psychiatry 1988; Vol 45:53-60
 - Garssen B., van Veenendaal W. and Bloemink R.
Agoraphobia and the Hyperventilation Syndrom
Behav. Res. Ther. 1983; Vol. 21, No 6:643-649
 - Garssen B., Buikhuisen M., van Dyck R.
Hyperventilation and Panic Attacks
Am J Psychiatry 1996; 153:513-518
 - Gastpar M.
Clomipramin: Bilanz und Perspektive
Thieme 1996; pp 45
 - George D.T., Nutt D.J., Walker W.V., Porges S.W., Adinoff B. and Linnoila M.
Lactate and hyperventilation substantially attenuate vagal tone in normal volunteers.
Arch Gen Psychiatry 1989; Vol. 46:153-156

-
- George D.T., Nutt D.J., Rawlings R.R., Phillips M.J.M., Eckardt M.J., Potter W.Z. and Linnoila M.
Behavioral and endocrine responses to Clomipramine in panic disorder patients with or without Alcoholism.
Biol Psychiatry 1995; 37:112-119
 - Gibbs Daniel M.
Hyperventilation-induced cerebral ischemia in Panic Disorder and effect of Nimodipine
Am J Psychiatry 1992; 149:1589-1591
 - Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W
Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy.
Neurosurgery 1993; 32:737-742
 - Gorman J.M., Askanazi J., Liebowitz M.R., Fyer A.J., Stein J., Kinney J.M., Klein D.F.
Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder
Am J Psychiatry 1984; 141:857-861
 - Gorman J.M., Fyer M.R., Goetz R., Askanazi J., Liebowitz M.R., Fyer A.J., Kinney J., Klein D.F.
Ventilatory physiology of patients with panic disorder.
Arch Gen Psychiatry Jan 1988; Vol 45
 - Gorman J.M., Cohen B.S., Liebowitz M.R., Fyer A.J., Ross D., Davies S.O., Klein D.F.
Blood gas changes and hypophosphatemia in lactate-induced panic
Arch Gen Psychiatry 1986; 43:1067-1071
 - Gorman J.M., Liebowitz M.R., Fyer A.J., and Stein J.
A neuroanatomical hypothesis for panic disorder.
Am J Psychiatry 1989; 146:148-161
 - Gorman J.M., Papp L.A., Coplan J.D., Martinez J.M., Lennon S., Goetz R.R., Ross D. and Klein D.F.
Anxiogenic effects of CO₂ and hyperventilation in patients with panic disorder.
Am J Psychiatry 1994; 151:547-553
 - Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M. and Coplan J.D.
Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised.
Am J Psychiatry 2000; 157:493-505

-
- Gosciniak H.-Th., Osterheider M., Volk S.
Angst-Zwang-Depression
Thieme: Stuttgart ; New York 1998
 - Gosling R.G., King D.H.
Arterial assessment by Doppler shift ultrasound
Proc R Soc Med 1974; 67:447-449
 - Griez E., Zandenbergen J., Lousberg H. and van den Hout M.
Effects of low pulmonary CO₂ on panic anxiety.
Comprehensive Psychiatry 1988 , Vol. 29, No 5 :490-497
 - Grolimund P., Seiler R.W.
Age dependence of the flow velocity in the basal cerebral arteries - a transcranial Doppler ultrasound study.
Ultrasound Med Biol 1988; 14:191-198
 - Grove G., Coplan J.D. and Hollander E.
The neuroanatomy of 5-HAT dysregulation and panic disorder.
J Neuropsych and clinical Neurosciences 1997; 9:198-207
 - HAMA: Hamilton Angst Skala
Hamilton M; The assessment of anxiety states by rating.
Brit J Med 1959; 131:306-309
 - Hamel E, Edvinsson L, MacKenzie ET
Heterogeneous vasomotor responses of anatomically distinct feline cerebral arteries.
British J Pharmacology 1988; 94(2):423-436
 - HAMD: Hamilton Depression Rating Scale
Hamilton M; A rating scale for depression
J Neurol Neurosurg Psych 1960; 23:56-62
 - Harden C.L., Pulver M.C., Nikolov B., Halper J.P. and Labar D.R.
Effects of vagus nerve stimulation on mood in adult epilepsy patients (Abstract).
Neurology 1999; 52 (suppl 2):A238-PO3122
 - Hibbert GA., Pilsbury D.
Hyperventilation: is it a cause of panic attacks?
Br J Psychiatry 1989; 155:805-809

-
- Holt P.E. and Andrews G.
Hyperventilation and anxiety in panic disorder, social phobia, GAD and normal controls.
Behav. Res. Ther. 1989; Vol.27, No 4:453-460
 - Hoyer D., Martin G.
5-HAT receptor classification and nomenclature: toward a harmonisation with the human genome.
Neuropharmacology 1997; 36:419-428
 - Huber P., Handa J.
Effect of contrast material, hyperkapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries.
Invest Radiol 1967; 2:17-32
 - Internationale Klassifikation psychischer Störungen.
ICD-10 Kapitel V(F); Forschungskriterien
Weltgesundheitsorganisation. Hrsg. Von Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort
1. Aufl. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber 1994
 - Jensen C.F., Peskind E.R., Veith R.C., Hughes J., Cowley D.S., Roy-Byrne P. and Raskind M.A.
Hypertonic saline infusion induces panic in patients with panic disorder.
Biol Psychiatry 1991; 30:628-630
 - Kahn R.S., Wetzler S., van Praag H.M. et al.
Behavioral indications for Serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder.
Psychiatry Res 1988; 25:101-104
 - Kasper S.
Depression, Angst und Zwang: Serotonin-Spektrumerkrankungen
Dt. Univ.-Verlag: Wiesbaden 1997
 - Kasper S., Möller H.-J., Müller-Spahn F.
Depression: Diagnose und Pharmakotherapie
Thieme: Stuttgart ; New York 1997
 - Kelley R.E., Chang J.Y., Scheinmann N.J., Levin B.E., Duncan R.C., Lee S.-C.
Transcranial Doppler Assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks.
Stroke 1992; 23:9-14

-
- Kellner M, Herzog L, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann
Possible role of atrial natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic.
Am J Psychiatry 1995; 152:1365-1367
 - Kent J.M., Papp L.A., Martinez J.M., Browne S.T., Coplan J.D., Klein D.F., Gorman J.M.
Specificity of panic response to CO₂-inhalation in panic disorder: A comparison with major depression and premenstrual dysphoric disorder.
Am J Psychiatry 2001; 158: 58-67
 - Klein Donald F.
False Suffocation Alarms, spontaneous Panics and related Conditions. An integrative Hypothesis
Arch Gen Psychiatry 1993 April, Vol 50
 - Klein Donald F.
Panic Disorder and Agoraphobia: Hypothesis Hothouse
J Clin Psychiatry 1996; 57(suppl 6):21-27
 - Klein E, Zohar J., Geraci M.F., Murphy D.L. and Uhde T.W.
Anxiogenic effects of m-CPP in patients with panic disorder: Comparison to caffeine's anxiogenic effects.
Biol Psychiatry 1991; 30:973-984
 - Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA
Altered heart rate variability in panic disorder patients.
Biol Psychiatry 1995; 37:18-24
 - Kleiser B., Scholl D., Widder B.
Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO₂ and Diamox testing: Which is the appropriate method?
Cerebrovasc Dis 1994; 4:134-138
 - Kojda G., Behne M., Hafner D., Noack E., Wilhelm M.
Pharmakologie/Toxikologie systematisch
UNI-MED 1997; 1.Auflage
 - Kontos HA
Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements.
Stroke 1989; 20:1-3

-
- Kreiss D.S. and Lucki I.
Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-Hydroxytryptamine measured in vivo.
J Pharmacology and experimental Therapeutics 1995; Vol.274:866-876

 - Krystal J.H., Niehoff Deutsch D. and D.S. Charney
The biological basis of panic disorder
J Clin Psychiatry 1996; 57(suppl 10):23-31

 - Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A., Paulson O.B., Knudson G.M.
Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation.
Stroke 1994; 25:1985-1988

 - Lee M.A., Flegel P., Greden J.F. and Cameron O.G.
Anxiogenic effects of caffeine on panic and depressed patients.
Am J Psychiatry 1988; 145:632-635

 - Ley R.
Agoraphobia, the panic attack and the hyperventilation syndrome.
Behav Res Ther 1985, Vol.23, 1:79-81

 - Ley R.
Dyspneic-fear and catastrophic cognitions in hyperventilatory panic attacks.
Behav Res Ther 1989; Vol.27, 5:549-554

 - Liebowitz M.R., Gorman J.M., Fyer A.J., Levitt M., Dillon D., Levy G., Appleby I.L., Anderson S., Palij M., Davies S.O. and Klein D.F.
Lactate provocation of panic attacks. Biochemical and physiological findings.
Arch Gen Psychiatry 1985; 42:709-719

 - Maddock R.J. and Mateo-Bermudez J.
Elevated serum lactate following hyperventilation during glucose infusion in panic disorder.
Biol Psychiatry 1990; 27:411-418

 - Maddock R.J. and Carter C.S.
Hyperventilation-induced panic attacks in panic disorder with agoraphobia.
Biol Psychiatry 1991; 29:843-854

 - Maddock RJ, Carter CS, Magliozzi JR, Gietzen DW

Evidence that decreased function of lymphocyte β adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia.

Am J Psychiatry 1993; 150:1219-1225

- Maedi H., Etani H., Handa N.
A validation study on the reproductibility of transcranial Doppler velocimetry.
Ultrasound Med Biol 1990; 16:9-16
- Malizia AL, Vincent J, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ
Decreased brain GABAA-Benzodiazepin receptor binding in panic disorder.
Arch Gen Psychiatry 1998; 55:715-720
- Markus H.S. and Harrison M.J.G.
Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus.
Stroke 1992; 23:668-673
- Markwalder T.-M., Grolimund P., Seiler R.W., Roth F., Aaslid R.
Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure - a transcranial Doppler study
J Cer Blood Flow Metab 1984, 4:368-372
- Masuhr K.F., Neumann M.
Neurologie
Hippokrates 1998; 4. Aufl. -Stuttgart
- Mathew R.J. and Wilson W.H.
Cerebral blood flow changes induced by CO₂ in anxiety.
Psychiatry Research 1988; 23,285-294
- Mathew R.J. and Wilson W.H.
Behavioral and cerebrovaskular effects of caffeine in patients with anxiety disorders.
Acta Psychiatr Scand 1990a; 82:17-22
- Mathew RJ and Wilson WH
Anxiety and cerebral blood flow.
Am J Psychiatry 1990 b; 147:838-849
- Mathew R.J.
Sympathetic control of cerebral circulation: Relevance to psychiatry.
Biol Psychiatry 1995; 37:283-285

-
- Mathew R.J. and Wilson W.H.
Intracranial and extracranial blood flow during acute anxiety.
Psychiatry Research: Neuroimagine Section 1997a; 74:93-107
 - Mathew R.J., Wilson W.H., Humphreys D., Lowe J.V. and Wiethe K.E.
Cerebral vasodilation and vasoconstriction associated with acute anxiety.
Biol Psychiatry 1997b; 41:782-795
 - Massana G, Gasto c, Junque C, Mercader JM, Gomez B, Massana J, Torres X, Salamero M
Reduced levels of creatine in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with (1)H magnetic resonance spectroscopy.
Neuroimage 2002; 16(3 Pt 1):836-42
 - Middleton H.C., Ashby M. and Robbins T.W.
Reduced plasma noradrenaline and abnormal heart rate variability in resting panic disorder patients.
Biol Psychiatry 1994; 36:847-849
 - Montigny C. de
Cholecystokinin Tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers.
Arch Gen Psychiatry 1989; 46:511-517
 - Morita Y, Hardebo JE, Bouskela E
Influence of cerebrovascular parasympathic nerves on resting cerebral blood flow, spontaneous vasomotion, autoregulation, hypercapnic vasodilation and vasoconstriction.
J Autonomic Nervous System 1994; 49 Suppl:9-14 (Abstract)
 - Müller M., Voges M., Piepgras U., Schimrigk K.
Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with Acetazolamide as vasodilatory stimulus.
Stroke 1995; 26:96-100
 - Naylor A.R., Merrick M.V., Slattery J.M., Notghi A., Ferrington C.M., Miller J.D
Parametric imaging of cerebral vascular reserve.
Eur J Nuc Med 1991; 18:259-264
 - Newell D.W., Aaslid R., Lam A., Mayberg T.S., Winn H.R.
Comparison of Flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans.
Stroke 1994; 25:793-797

-
- Nordahl TE, Semple WE, Gross M et al.
Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder.
Neuropsychopharmacology 1990; 3:261-272
 - Olesen J.
Cerebral blood flow methods for measurement, regulation effects of drugs and changes in disease.
Acta Neurologica Scandinavica 1974; 50(Suppl. 57),11
 - Owega A, Sabri O, Klingelhofer J, Albers M
Cerebral blood flow velocity in untreated panic disorder patients: a transcranial Doppler ultrasonography study.
Biological Psychiatry 2001; 50(4):299-304
 - Palmer G.C.
Neurochemical coupled actions of transmitters in the microvasculature of the brain.
Neuroscience & Biobehavioral Reviews 1986; 10(2):79-101 (Abstract)
 - Panik und Agoraphobie Skala
Bandelow B: The assessment of treatments for panik disorder and agoraphobia.
II. The Panic and Agoraphobia Scale: Intern Clin F 1995; 10:73-82
 - Papp L.A., Klein D.F., Martinez J., Schneier F., Randolph C., Liebowitz M.R., Hollander E., Fyer A.J., Jordan F. and Gorman J.M.
Diagnostic and substance specificity of carbon-dioxide-induced panic.
Am J Psychiatry 1993 a; 150:250-257
 - Papp L.A., Klein D.F. and Gorman J.M.
Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder.
Am J Psychiatry 1993 b; 150:1149-1157
 - Papp L.A., Martinez J.M., Klein D.F., Coplan J.D., Norman R.G., Cole R., de Jesus M.J., Ross D., Goetz R. and Gorman J.M.
Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects.
Am J Psychiatry 1997; 154:1557-1565
 - Parsons A.A.
5-HT receptors in human and animal cerebrovasculature. (Review 47 refs)
Trends in Pharmacological Sciences 1991; 12(8):310-315 (Abstract)

-
- Perna G, Romano P, Caldirola D, Cucchi M, Bellodi L
Anxiety sensitivity and 35% CO₂ reactivity in patients with panic disorder.
J Psychosomatic Research 2003; 54:573-ff
 - Pollack MH., Otto MW., Worthington JJ., Manfro GG., Wolkow R.
Sertraline in the treatment of panic disorder.
Arch Gen Psychiatry 1998; 55:1010-1016
 - Pols H, Verburg K., Hauzer R., Meijer J. and Griez E.
Alprazolam premedication and 35% carbon dioxide vulnerability in panic patients.
Biol Psychiatry 1996; 40:913-917
 - Pourcelot L.
Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane.
Proloques de l'Institut Nationale et de la Recherche
Medicale 1974; 34:213-240
 - Rapee R.
Differential response to hyperventilation in panic disorder and generalized anxiety disorder.
J Abn Psychology 1986; 95:24-28
 - Ratnatunga C. and Adiseshiah M.
Increase in the middle cerebral artery velocity on breath holding: a simplified test of cerebral perfusion reserve.
Eur J Vasc Surg 1990; 4:519-523
 - Reiman E.M., Raichle M.E., Butler F.K., Herscovitch P. and Robins E.
A focal brain abnormality in Panic Disorder, a severe form of anxiety.
Nature 1984; Vol.310:683-685
 - Reiman EM, Raichle ME, Robins E
Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack.
Arch Gen Psychiatry 1989a; 46:493-500
 - Reiman EM, Fusselman MJ, Fox PT et al.
Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety.
Science 1989b; 243:1071-1074
 - Reinbold H.
Psychogenicum
Biochemie der Psychopharmaka. Differenzierter Umgang mit Neuroleptika.

PsychoGen-Verlag 1998; pp 31-32

- Ringelstein E.B., Sievers C., Ecker S., Schneider P.A., Otis M.
Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions.
Stroke 1988; 19:963-969
- Ringelstein E.B., van Eyck S., Mertens I.
Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to Acetazolamide.
J Cer Blood Flow Metab 1992; 12:162-168
- Rösler M., Retz-Junginger P., Retz W.
Alzheimer Demenz und Exelon[®]
Thieme 1998; p 13
- Roth W.T., Margraf J., Ehlers A., Taylor B., Maddock R.J., Davies S. and Agras W.S.
Stress test reactivity in panic disorder.
Arch Gen Psychiatry 1992; Vol.49:301-310
- Roy-Byrne P., Wingerson D.K., Radant A., Greenblatt D.J. and Cowley D.S.
Reduced Benzodiazepine sensitivity in patients with panic disorder: Comparison with patients with obsessive-compulsive disorder and normal subjects.
Am J Psychiatry 1996; 153:1444-1449
- Ruiter C. de, Garssen B., Rijken H. and Kraaimaat F.
The hyperventilation syndrom in panic disorder, agoraphobia and generalized anxiety disorder.
Behav. Res. Ther. 1989; Vol.27, No 4:447-452
- Ruiter C. de, Garssen B., Rijken H. and Kraaimaat F.
The role of hyperventilation in panic disorder: a response to Ley
Behav. Res. Ther. 1992; Vol. 30, No 6:643-646
- Sanderson W.C.; Rapee R.M.; Barlow D.H.
The influence of an illusion of control on panic attacks induced via inhalation of 5.5% carbon dioxide enriched air.
Arch Gen Psychiatry 1989; 46:157-162
- Sanderson W.C. and Wetzler S.
Five percent carbon dioxide challenge: Valid analogue and Marker of panic disorder?

-
- Society of Biological Psychiatry 1990; 27:689-701
- Saxena P.R., Born A.H., Verdouw P.D.
Characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in the cranial vasculature.
Cephalgia 1989; 9 Suppl:15-22 (Abstract)
 - Schmidt N.B., Telch M.J. and LaNae Jaimez T.
Biological challenge manipulation of pCO₂ levels: A test of Klein's (1993) Suffocation Alarm Theory of Panic.
J of Abn Psychology 1996; Vol.105, No.3:446-454
 - Schmidt N.B. et al.
Effects of cognitive behavioral treatment on physical health status in patients with panic disorder. (Abstract)
Behavior Therapy 2003; 34:49-63
 - Schmidt R.F., Thews G.
Physiologie des Menschen
Springer 1990; 24. Aufl. – Berlin Heidelberg
 - Schneier F.R., Liebowitz M.R., Davies S.O. et al.
Fluoxetine in panic disorder.
J Clin Psychopharmacol 1990;10:119-121
 - Schregel W., Cunitz G.
Derzeitige Möglichkeiten und Grenzen der transkraniellen Dopplersonographie als zerebrales Monitoringverfahren
Anästh Intensivther Notfallmed 1989; 24:11-9
 - Schruers K., van Diest R., Overbeek T. Griez E.
Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients.
Psych Research 2002; 113(3):237-243
 - Scott A., Davidson A., Palmer K.
Antidepressant drugs in the treatment of anxiety disorders.
Advances in Psychiatric Treatment 2001; 7:275-282
 - Seibyl J.P., Krystal J.H., Price L.H. et al.
Effects of Ritanserin on the behavioral, neuroendocrine and cardiovascular responses to meta-chlorophenylpiperazine in healthy human subjects.
Psychiatry Res 1991; 38:227-236

-
- Seier F.E., Kellner M., Yassouridis A., Heese R., Strian F. and Wiedemann K.
Autonomic reactivity and hormonal secretion in lactate-induced panic attacks.
Am Physiological Society 1997; H2630
 - Silvestrini M., Cupini L.M., Troisi E., Matteis M., Bernardi G.
Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura.
Stroke 1995; 26:81-83
 - Sinha SS, Coplan JC, Pine DS, Martinez JA, Klein DF, Gorman JM
Panic induced by carbon dioxide inhalation and lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation.
Psych Research 1999; 86(2):93-98
 - Stahl SM.
Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. [Review]
[[131 refs]
J of Affective Disorders 1998; 51(3):215-235
 - STAI: State Trait Anxiety Inventar
Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE
STI, Manual for the Anxiety-Inventary
Consulting Psychologist Press 1970, Palo Alto
 - Stein MB, Tancer ME, Uhde TW
Heart rate and plasma Norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects.
Arch Gen Psychiatrie 1992; 49:311-317
 - Stein MB, Asmundson GJG
Autonomic function in panic disorder: Cardiorespiratory and plasma catecholamine responsivity to multiple challenges of the autonomic nervous system.
Biol Psychiatry 1994; 36:548-558
 - Stewart Rege S., Devous Michael D., Rush A. John, Lane Lynda and Bonte Frederick J.
Cerebral blood flow changes during Sodium-Lactate-induced panik attacks
Am J Psychiatry 1988; 145:442-449
 - Ströhle A., Kellner M., Yassouridis A., Holsboer F. and Wiedemann K.
Effect of Flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder.

Am J Psychiatrie 1998; 155:610-612

- Ströhle A., Kellner M., Holsboer F. and Wiedemann K.
Behavioral, neuroendocrine and cardiovascular response to Flumazenil: No evidence for an altered Benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder.
Society of Biological Psychiatrie 1999; 45:321-326
- Ströhle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G, Holsboer F, Rupprecht R
Induced panik attacks shift gamma-Aminobutyric Acid Type A receptor modulatory neuroactive Steroid composition in patients with panic disorder. Preliminary results.
Arch Gen Psychiatry 2003; 60:161-168
- Sorteberg W., Lindegaard K.-F., Rootwelt K., Dahl A., Nyberg-Hansen R., Russel D., Nornes H.
Effect of acetazolamide on cerebral blood flow velocity an regional cerebral blood flow in normal subjects
Acta Neurochir (Wien) 1989; 97:139-145
- Sorteberg W., Langmoen I.A., Lindegaard K.F., Nornes H.
Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial Doppler parameters in normal subjects
J Ultrasound Med 1990; 9:403-409
- Strian, Friedrich
Angst und Angstkrankheiten
Originalausgabe - Verlag C.H. Beck: München 1995
- Targum S.D. and Marshall L.E.
Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder.
Psychiatry Research 1989; 28:295-306
- Tiecks F.P., Lam A.M., Aaslid R., Newell D.W.
Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements
Stroke 1995 a; 26:1014-19
- Tiecks F.P., Lam A.M., Matta B.F., Strebel S., Douville C., Newell D.W.
Effects of the Valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults
Stroke 1995 b; 26:1386-92
- Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K

Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period.

Headache 1990; 30:201-208

- Ulderico F.
Cerebral metabolic effects of Serotonin drugs and neurotoxins.
Life Sciences 1996; 59(11):877-891
- Veltman D.J., van Zijnderveld G.A. and van Dyck R.
Epinephrine infusions in panic disorder: a double-blind placebo-controlled study.
J Affect Disord 1996; 39:133-140
- Wahl M.
Local chemical, neural and humoral regulation of cerebrovascular resistance vessels.
J of Cardiovascular Pharmacology 1985; 7 Suppl.3:36-46 (Abstract)
- Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, Birbaumer N, Buchkremer G
Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorder.
Arch Gen Psychiatry 1999; 56:78-84
- Wilkinson D.J.C., Thompson J.M., Lambert G.W., Jennings G.L., Schwarz R.G., Jefferys D., Turner A.G. and Elser M.D.
Sympathic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress and during panic attacks.
Arch Gen Psychiatry 1998; Vol. 55:511-520
- Woods S.W., Charney D.S., Loke J., Goodman W.K., Redmond D.E., Heninger G.R.
Carbon dioxide sensitivity in panic anxiety.
Arch Gen Psychiatry 1986; 43:900-909
- Woods S.W., Koster K., Krystal J.K., Smith E.O., Zubal I.G., Hoffer P.B. and Charney D.S.
Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder
The Lancet, Sept. 1988; p678 (Letter)
- Woods S.W., Charney D.S., Goodman W.K., Heninger G.R.
Carbon dioxide-induced anxiety.
Arch Gen Psychiatry 1988; 45:43-52
- Whittal Maureen L. und Goetsch Virginia L.

Physiological, subjective and behavioral responses to hyperventilation in clinical and infrequent panic.

Behav. Res. Ther. 1995; Vol.33, No.4:415-422

- Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS, Bremner JD
Temporal lobe volume in panic disorder - a quantitative magnetic resonance imaging study
Psych Research 2000; 99(2):75-82
- Yergani V.K., Pohl R, Berger R., Balon R., Ramesh C. and Berchou R.
Decreased heart rate variability in panic disorder; a study of power-spectral analysis of heart rate.
Psychiatr Res 1993; 46:89-103
- Yerangani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos B
Decreased R-R variance in panic disorder patients.
Acta Psychiatr Scand 1990; 81:554-559
- Yergani VK., Srinivasan K, Balon R, Ramesh C, Berchou R
Lactate sensitivity and cardiac cholinergic function in panic disorder
Am J Psychiatry 1994; 151:1226-1228
- Yeragani VK, Srinivasan K, Pohl R, Berger R, Balon R, Berchou R
Sodium Lactate increases sympathovagal ratios in normal control subjects: Spectral analysis of heart rate, blood pressure and respiration.
Psychiatr Res 1994; 54:97-114

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1. Darstellung der Schallfenster nach Berlitz 1994 (aus Diehl•Berlitz 1996).....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 2. Gefäßterritorien der Aa. Cerebri anterior, media und posterior (nach Masuhr 1998).....</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 3. Abhängigkeit der mittleren Strömungsgeschwindigkeit in der MCA (cm/s) vom PECO₂-Gehalt (mmHg). Modifiziert nach Markwalder et al. (1984).....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 4. VMR eines Probanden nach Ley-Pozo et al. 1990 (aus Diehl•Berlitz 1996).....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 5. Strömungsspektrum der rechten MCA</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 6. Simultane Aufzeichnung von CBFV und PECO₂ im TCD-Monitoringdiagramm</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 7. Berechnung der Vasomotorenreaktivität.</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 8. Anstieg der mittleren Herzfrequenz bei der Patienten -und Probandengruppe während Hyperventilation.</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 9. Modellvorstellung der akuten Panikattacke: Ursprung im Hirnstamm (nach Gorman et al. 1989).....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 10.„Netzwerkmodell“ der Panikstörung (aus Gorman 2000).</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 11. Schematische Darstellung der serotonergen Innervation der Zerebralgefäße auf der Basis von tierexperimentellen Untersuchungen (aus Bonvento 1991).....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 12. Globale CBF-Veränderungen während einer freiwilligen Hyperventilation bei Patienten mit Panikstörung und Probanden. Korrigiert nach dem Grad der Hypokapnie (aus Gormann et al. 2000).....</i>	<i>67</i>

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1. Einteilung der Angststörungen, modifiziert nach ICD-10.</i>	<i>2</i>
<i>Tabelle 2. Körperliche und toxische Ursachen von Angstsyndromem nach Rosenbaum 1979.</i>	<i>3</i>
<i>Tabelle 3. Soziodemographische Angaben zu Angsterkrankungen (aus Gosciniak 1998).</i>	<i>4</i>
<i>Tabelle 4. Körperliche und psychische Angstsymptome.</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 5. Panikprovokation durch CO₂-Inhalation.</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 6. Panikrate im Hyperventilationsversuch.</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 7. Daten der Studienteilnehmer.</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 8. Punktescore der Panikpatienten.</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 9. Mittelwerte der berechneten Blutflußgeschwindigkeiten (in cm/s) in der MCA rechts und links für die Patienten- und Kontrollgruppe.</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 10. Darstellung der V_{mean} in Ruhe und bei Hyperventilation (in cm/s) bei Patienten und Probanden. Die Differenz ergibt den hyperventilationsbedingen CBFV-Abfall (in cm/s).</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 11. Mittelwerte von $V_{mean Ruhe}$, $V_{mean Hyp}$ und CBFV-Abfall für Patienten- und Kontrollgruppe (in cm/sec).</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 12. Prozentualer CBFV-Abfall in der MCA bei Hyperventilation.</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 13. PECO₂ in mmHg während Ruhe (PECO_{2Ruhe}) und Hyperventilation (PECO_{2Hyp}) mit Darstellung des hyperventilationsbedingten PECO₂-Abfalls.</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 14. Zerebrale VMR (in %/mmHg) bei Patienten und Probanden sowie die Gruppenmittelwerte.</i>	<i>43</i>

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Friedrich Strian für die Vergabe dieser Arbeit an mich und für die enge Betreuung während der Bearbeitung derselben.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Andreas Ströhle für die freundliche Betreuung bedanken, der mir mein Korrekturlesen der Arbeit geholfen hat und dem ich viele hilfreiche Anregungen verdanke.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Christian Lechner, der mich in die Praxis der TCD-Monitoringuntersuchung eingeführt hat und mir hilfreich zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexander Yassouridis bedanken, der mich bei der statistischen Auswertung hilfreich unterstützt hat. Weiterhin möchte ich Frau Gisela Gajewsky für ihre technische Unterstützung dankend erwähnen

LEBENS LAUF

Name: Claus Mahler
 Geburtsdatum: 14.12.1971
 Geburtsort: Karlsruhe
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Schulausbildung: 1978-82 Grundschule Loffenau
 1982-91 Gymnasium Gernsbach, Abschluß: Abitur
 Zivildienst: 09/1991-11/1992 am Krankenhaus Gernsbach mit
 Tätigkeit auf der Station für Innere Medizin
 Studium: 13.10.1993-16.10.2000, Studium der Humanmedizin an
 der Ludwig-Maximilians-Universität in München
 Physikum: 08.09.1995, 1. Staatsexamen: 29.08.1996,
 2. Staatsexamen: 31.03.1999, 3. Staatsexamen: 16.10.2000
 Arzt im Praktikum: 01.06.2001-30.11.2002 Krankenhaus Dritter Orden in
 München, Abteilung für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und
 Schilddrüsenchirurgie
 Approbation als Arzt: 01.12.2002, Regierung von Oberbayern
 Ärztliche Tätigkeit: 01.01.2003-20.03.2003 Hospitation Public Health Care im
 South East District Council, Ramotswa/Botswana
 seit 01.05.2003 Diakoniewerk München-Maxvorstadt
 Abteilung für Chirurgie