

F. H. Wilhelm  
W. T. Roth

Stanford University School of Medicine and  
VAPA Health Care System, Palo Alto, CA,  
USA

## Akute und verzögerte Effekte von Alprazolam auf Flugphobiker während Exposition in vivo<sup>a</sup>

### Acute and Delayed Effects of Alprazolam on Flight Phobics during Exposure

#### Schlüsselwörter

Phobie · Benzodiazepin · Kardiovaskuläre Reaktivität ·  
Atmung · Psychophysiologie

#### Key Words

Phobia · Benzodiazepines · Cardiovascular reactivity ·  
Respiration · Psychophysiology

#### Zusammenfassung

Um zu bestimmen, ob die Verabreichung eines Benzodiazepins sich günstig auf eine Exposition in vivo auswirkt, wurden die unmittelbaren und verzögerten Effekte von Alprazolam auf Flugphobiker mittels Fragebögen und ambulativen physiologischen Messungen untersucht. Physiologische Meßgrößen umfaßten Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit und deren Fluktuation, Fingertemperatur, respiratorische Sinusarrhythmie und mehrere mit kalibrierten Bändern gemessene Atemgrößen. 28 Frauen mit Flugphobie flogen je zweimal im Abstand von 1 Woche. Nach Randomisierung erhielt je die Hälfte von ihnen unter Doppelblindbedingungen vor dem ersten Flug 1 mg Alprazolam oder Plazebo. Während des ersten Fluges verminderte Alprazolam die selbsteingeschätzte Angst (5,0 vs. 7,4) und die Symptome (5,3 vs. 8,6) wirkungsvoller als Plazebo, aber bewirkte einen Herz- (114 vs. 105 Schläge/min) und Atemfrequenzanstieg (22,7 vs. 18,3 Atemzüge/min). Vor dem zweiten Flug erwartete die Alprazolamgruppe zwar nicht, ängstlicher als die Plazebogruppe zu sein (6,7 vs. 6,5), zeigte aber tatsächlich mehr Angst während des Fluges (8,5 vs. 5,6) und, verglichen mit dem ersten Flug, einen deutlichen Anstieg von Panikanfällen (7 % vs. 71 %). Die Herzfrequenz in der Alprazolamgruppe erhöhte sich noch weiter (123 Schläge/min). Die Ergebnisse zeigen, daß Alprazolam die physiologische Aktivierung unter akuten Streßbedingungen erhöht und bei Flugphobikern die therapeutischen Effekte einer Exposition behindert.

#### Summary

In order to test if a benzodiazepine would enhance or hinder the therapeutic effects of exposure, immediate and delayed effects of alprazolam on flight phobics were assessed by questionnaires and ambulatory physiological recording. Physiological measures included heart rate, skin conductance level and fluctuations, finger temperature, respiratory sinus arrhythmia, and various respiratory measures derived from two bands calibrated for each subject. 28 women with flying phobia flew twice at a 1-week interval. 1.5 h before flight 1, 14 randomly assigned phobics received double-blind 1 mg of alprazolam and 14, placebo. On flight 1 alprazolam reduced self-reported anxiety (5.0 vs. 7.4) and symptoms (5.3 vs. 8.6) more than placebo, but induced an increase in heart rate (114 vs. 105 bpm) and respiratory rate (22.7 vs. 18.3 breaths/min). Before flight 2 the alprazolam group did not expect to be more anxious than the placebo group (6.7 vs. 6.5), but in fact indicated more anxiety during flight (8.5 vs. 5.6) and a substantial increase in panic attacks from flight 1 to flight 2 (7 % vs. 71 %). Heart rates in the alprazolam group increased further (123 bpm). Results indicate that alprazolam increases physiological activation under acute stress conditions and hinders therapeutic effects of exposure in flying phobia.

<sup>a</sup> Dieses Forschungsprojekt wurde vom Deutschen Akademischen Austauschdienst und dem Department of Veterans Affairs unterstützt.

## Einleitung

Die Flugphobie scheint in Industrieländern weit verbreitet zu sein, wie z. B. eine neuere Umfrage in Schweden zeigt (Punktprevalenz von 2,6 %) [Fredrikson et al., 1996]. Viele Flugphobiker vermeiden das Fliegen, weil sie sich übertriebene und unbegründete Sorgen über Flugzeugabstürze machen, und einige erleben während des Fluges Panikanfälle oder extremes Unbehagen. Oft ist die Flugphobie nicht eine spezifische Phobie, sondern Teil einer Panikstörung mit Agoraphobie. Die differentialdiagnostische Abgrenzung ist manchmal schwierig, und in speziellen Fällen ist sogar die Stellung beider Diagnosen angebracht [American Psychiatric Association, 1994]. Therapieprogramme, die eine Expositionsponente beinhalten, haben sich als wirkungsvoll für die Behandlung der Flugphobie erwiesen [z. B. Howard et al., 1983; Walder et al., 1987]. Zwei pharmakologische Studien demonstrierten, daß Beta-Blocker die Herzfrequenz verminderten, sich aber nur gering auf die selbsteingeschätzte Angst auswirkten [Campos et al., 1984; Ekeberg et al., 1990]. Aufgrund ihrer klinischen Erfahrung empfehlen Taylor and Arnow [1988] die akute Vergabe von Benzodiazepinen an Flugphobiker als eine wirksame Alternative zur Verhaltenstherapie.

Verhaltenstherapeuten warnen davor, daß die Kombination von Benzodiazepinen mit Exposition die Effektivität der Exposition vermindert [Sartory, 1983], jedoch wurde noch keine überzeugende Humanstudie präsentiert, die diese Hypothese unterstützt. Normalerweise führt wiederholte Angstexposition zu einer allmählich fortschreitenden und dauerhaften Abnahme der Angstreaktion [Marks, 1987]. Einmalige Vergabe von Diazepam verstärkte diesen Anstlöschungseffekt bei einfacher Phobie [Marks et al., 1972], aber nicht bei Agoraphobie [Hafner und Marks, 1976]. Die Langzeitvergabe von Diazepam verbesserte die Wirksamkeit der Expositionsbehandlung weder bei einfacher Phobie [Whitehead et al., 1978], noch bei Agoraphobie [Wardle et al., 1994]. Tierstudien lassen vermuten, daß Benzodiazepine sich ungünstig auf die Löschung von Angstreaktionen auswirken könnten [Boix et al., 1988].

Traditionelle Lerntheoretiker würden vorhersagen, daß die wiederholte Assoziation einer medikamentös induzierten Angstreduzierung mit dem phobischen Stimulus zu einer schnelleren Angstlöschung führt [Lader und Mathews, 1968]. Anxiolytika könnten sowohl während der Antizipation als auch der Konfrontation mit der phobischen Situation die Angst eindämmen, die Unannehmlichkeit der Expositionstherapie lindern und so zu einer Verbesserung der Compliance beitragen [Wardle, 1990]. Andererseits haben Benzodiazepine eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Mattigkeit, Ataxie und Gedächtnisstörungen [Bickel et al., 1990]. Diese könnten die Lösungsprozesse und die Lerneffizienz während der Exposition beeinträchtigen.

Im Gegensatz zur traditionellen Lerntheorie sagt eine neuere Theorie der Angstmodifikation [Foa und Kozak, 1986] voraus,

daß unter Anxiolytika einfluß weniger «emotionale Verarbeitung» und Angstlöschung stattfinden kann, weil dabei das «propositionale Angst-Netzwerk» im Gedächtnis während der Exposition nicht vollständig ausgelöst wird und somit weniger präsent ist für eine Restrukturierung. Insbesondere könnte ein zustandsabhängiges Lernen die Generalisierung von Fortschritten, die in der Therapie unter Medikamenteneinfluß gemacht wurden, verhindern [Jensen und Poulsen, 1982]. Des weiteren könnte eine Exposition gegenüber den körperlichen Symptomen von Angst, welche durch das Medikament blockiert werden, für eine dauerhafte Angstbewältigung notwendig sein [Beckham et al., 1990]. Und schließlich könnte eine Attribuierung der Angstreduktion auf das Medikament statt auf eigene Bewältigungsfertigkeiten nach dessen Absetzen die errungenen Erfolge zunichte machen [Bandura, 1977; Basoglu et al., 1994].

In der im folgenden beschriebenen Untersuchung wurde eine einmalige Dosis von 1 mg Alprazolam (Xanax<sup>TM</sup>) ungefähr 1,5 h vor dem ersten von zwei Flügen oral verabreicht. Dies stellte sicher, daß die maximale Plasmakonzentration [Greenblatt und Wright, 1993] mit der Aufstiegsphase des Fluges zusammenfiel. Die Datenanalyse beschränkte sich weitgehend auf diesen Abschnitt des Fluges, da hierbei bei den meisten Flugphobikern die größte Angst auftritt. Verzögerte Medikamenteneffekte wurden während eines zweiten Fluges, der eine Woche später stattfand und bei dem kein Medikament verabreicht wurde, untersucht. Unser erstes Ziel war es, unter naturalistischen Bedingungen die unmittelbaren Effekte Alprazolams auf subjektive, autonome und respiratorische Reaktionen von Flugphobikern auf das Fliegen zu bestimmen. Des weiteren wollten wir die verzögerten Effekte einer solchen einmaligen Medikamentenvergabe während eines folgenden Fluges untersuchen. Da das DSM-IV [American Psychiatric Association, 1994] ausdrücklich Panikanfälle in die Phänomenologie spezifischer Phobien einschließt, wurde diesen ein besonderes Augenmerk geschenkt.

## Probanden und Methoden

Die Versuchspersonen wurden mittels Zeitungsanzeigen rekrutiert, in der sie eingeladen wurden, an einer Studie über Flugphobie teilzunehmen. Phobikern wurde eine kostenfreie eingeschränkte Behandlung angeboten und Kontrollpersonen US \$ 40,- gezahlt. 28 Personen, die sich auf die Anzeige meldeten und bereit waren, an der Studie teilzunehmen, erfüllten, wie mittels eines strukturierten Interviews [SCID: Spitzer et al., 1989] bestimmt wurde, die DSM-III-R-Diagnosekriterien einer einfachen Phobie (Fliegen). Des weiteren nahmen 15 Kontrollpersonen an der Studie teil, die keine Flugangst hatten und Phobikern in Alter und Geschlecht möglichst ähnlich waren. Ausschlusskriterien für alle Versuchspersonen waren: 1) eine derzeitige Major-Depression oder dysthyme Störung, 2) Herz- oder Atemwegserkrankungen und 3) die Einnahme von Arzneimitteln, die sich auf die Psyche oder das kardiovaskuläre System auswirken. Den phobischen Teilnehmern wurde ein 10seitiges Informations-Manual über Flugphobie gegeben. Hierin wurde ein Rational für die Exposition in vivo bereitgestellt, in dem betont wurde, daß wiederholte Exposition gegenüber einer phobischen Situation letztendlich zu einer

**Tab. 1.** Stichprobenmerkmale für die Alprazolam- (n = 14), die Plazebo- (n = 14) und die nichtängstliche Vergleichsgruppe (n = 15)

Stichprobenmerkmale	Alprazolam (SD)	Plazebo (SD)	Kontrolle (SD)
Alter, Jahre	41,0 (8,2)	38,2 (9,9)	38,4 (11,9)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23,6 (4,2)	23,0 (3,6)	24,3 (4,3)
Regelmäßiges sportliches Training, %	57	57	50
QAF (Schweregrad der Flugphobie)	228 (56)	229 (51)	30 (40) <sup>a</sup>
Dauer der Flugphobie, Jahre	17,0 (8,4)	13,0 (11,0)	–
Panikstörung mit Agoraphobie, %	21	21	0
Vormaliger Benzodiazepingebrauch während des Fluges, %	57	64	0 <sup>b</sup>
Benzodiazepin half, mit der Angst umzugehen (0–10)	5,0 (3,2)	4,4 (3,4)	–
Benzodiazepin verminderte die Angst um, %	31 (29)	37 (35)	–
Psychotherapie für Flugphobie, %	21	21	–

<sup>a</sup>Signifikanter Unterschied in *t*-Tests zwischen Alprazolam- bzw. Plazebo- und Kontrollgruppe.

<sup>b</sup>Signifikanter Unterschied in  $\chi^2$ -Tests (Yates-korrigiert) zwischen Alprazolam- bzw. Plazebo- und Kontrollgruppe. Keine der anderen Mittelwerte unterscheiden sich signifikant.

Abnahme der phobischen Reaktion führt. Es wurde auch betont, daß sich die Wissenschaftler noch nicht klar darüber sind, ob angstvermindernde Medikamente die Wirksamkeit solcher Expositionen verstärken oder abschwächen. Nachdem alle Einzelheiten des Experimentes besprochen waren, gaben alle Teilnehmer ihre schriftliche Zustimmung.

14 Phobiker wurden so in die Alprazolambehandlung und 14 in die Plazebobehandlung randomisiert, daß Lebensalter und Schweregrad der Phobie ungefähr ähnlich verteilt waren. Die Art der Medikamentenzuteilung wurde sowohl vor dem Versuchsleiter als auch vor den Versuchspersonen geheim gehalten. Tabelle 1 beschreibt einige Merkmale der Stichprobe. Der Schweregrad der Phobie wurde mittels eines Fragebogens ermittelt, der anhand von 36 Fragen Einstellungen bezüglich des Fliegens erfaßt (Questionnaire on Attitudes towards Flying, QAF) [Howard et al., 1983]. Alter, Body mass index und Prozentsatz der regelmäßig sportlich trainierenden Probanden (mindestens dreimal pro Woche für 0,5 h) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auch war der Schweregrad und die Dauer der Phobie zwischen den beiden phobischen Gruppen nicht signifikant verschieden. Drei Flugphobiker in jeder der beiden Gruppen erfüllten auch die Diagnosekriterien für Panikstörung mit Agoraphobie. Phobiker, die Erfahrung mit der Einnahme von Benzodiazepinen während des Fliegens hatten, schätzten auf einer Skala von 0 = «überhaupt nicht» bis 10 = «außerordentlich» ein, wie sehr ihnen das Medikament geholfen hatte, die Angst zu bewältigen. Weder hinsichtlich des Umgangs mit der Angst noch hinsichtlich des Ausmaßes der Angstverminderung durch das Benzodiazepin unterschieden sich beide Gruppen. Keiner der Phobiker, die vormals psychologisch behandelt worden waren, hatte eine formale Verhaltenstherapie erhalten.

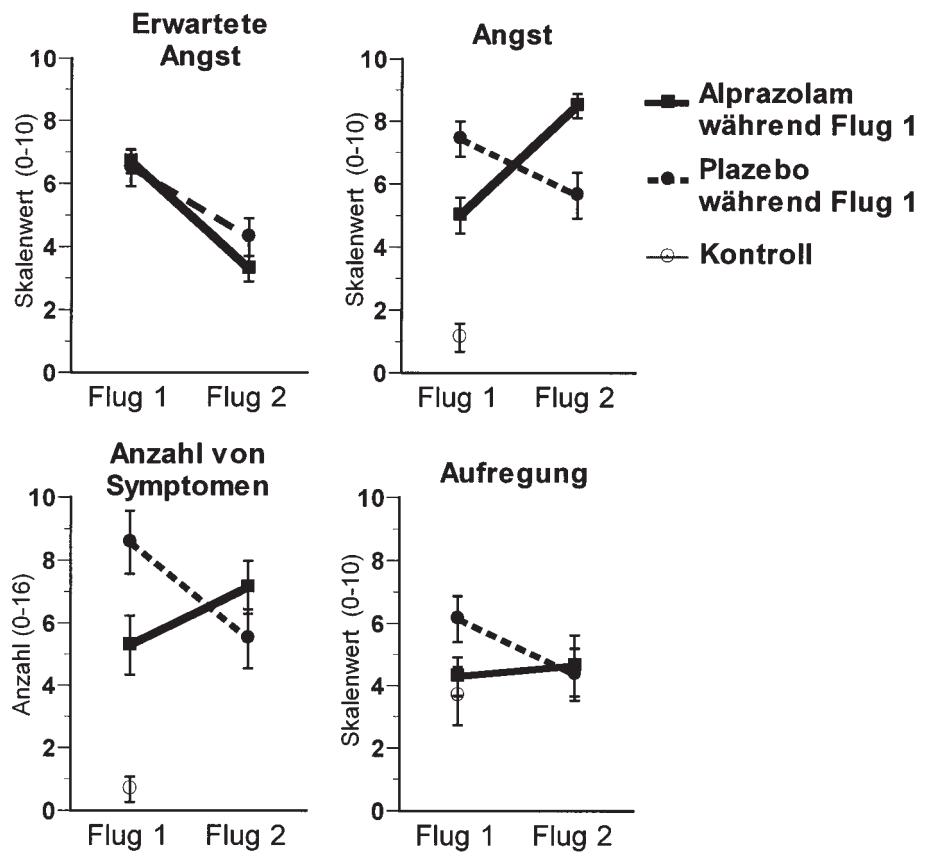
Die Versuchspersonen wurden einzeln und an unterschiedlichen Tagen getestet. Am Tag der Untersuchung wurden zuerst die Elektroden am Körper befestigt und die Meßgeräte in einer Gürteltasche untergebracht. Die Versuchsperson saß dann für die Baseline-Messungen für 5 min in einem bequemen, halb zurückgeneigten Sessel. Dann, etwa 1,5 h vor dem ersten Flug, wurde den Phobikern eine Kapsel Alprazolam (1 mg) oder Plazebo oral verabreicht. Die Versuchsperson wurde mit dem Auto zu einem internationalen Flughafen gebracht (San Francisco oder San Jose, Kalifornien) und begab sich dort in ein 20sitziges Flugzeug einer kommerziellen Fluggesellschaft. Sie flog ohne Begleitung zum jeweils anderen Flughafen, wurde dort mit dem Auto abgeholt und zurück zum Labor gebracht, welches zwischen beiden Flughäfen lag. Die Entfernung zwischen den Flughäfen betrug ungefähr 50 km und die Flugzeit war etwa

12 min. Eine Woche später wiederholten die Phobiker die Prozedur ohne Medikament oder Plazebo.

Die *physiologischen Daten* folgender Kanäle wurden mithilfe des Vitaport-1-Meßsystems (Becker Ingenieurbüro, Karlsruhe, Deutschland) ambulant aufgezeichnet: 1) ein Elektrokardiogramm mittels Elektroden an der Brust, welches unmittelbar in Herzfrequenz gewandelt und alle 0,5 s abgespeichert wurde. 2) Atembewegungen mit Bändern (Respirace™ Corporation, Ardsley, NY, USA), die um den oberen Brustkorb und den Bauch gelegt wurden und mithilfe eines Spirometers für jede Versuchsperson geeicht wurden. 3) die Hautleitfähigkeit (hautgalvanische Reaktion) von der Unterseite des Mittel- und Ringfingers der linken Hand mithilfe von Silber/Silberchlorid-Elektroden, die eine Kontaktfläche von 2,0 cm<sup>2</sup> hatten und mit einem isotonschen Elektroden-Gel gefüllt waren. Auf die Elektroden wurde ein Gleichstrom von 0,5 V gelegt. 4) die Fingertemperatur von der Fingerspitze des kleinen Fingers der linken Hand. 5) die Umgebungstemperatur mittels eines Sensors, der an der Außenseite der Gürteltasche befestigt war. 6) Körperbewegungen mittels piezoelektrischer Sensoren, die am linken Bein oberhalb des Knies und am linken Armgelenk befestigt waren. 7) der Luftdruck mit einem am Aufzeichnungsgerät angebrachten Höhenmesser. 8) Ereignismarkierungen mittels Knopfdruck durch die Versuchsperson.

Am Tag des ersten Fluges schätzten die Versuchspersonen nach der Ankunft im Labor die Plausibilität des gegebenen Expositionsrationals anhand von 3 Fragen auf einer Skala von 0 = «überhaupt nicht» bis 10 = «sehr logisch/zuversichtlich» ein «Wie logisch erscheint Ihnen diese Art von Behandlung?», «Wie zuversichtlich sind Sie, daß diese Behandlung Ihre Angst erfolgreich beseitigen wird?», und «Wie zuversichtlich wären Sie, wenn Sie diese Behandlung einem Freund empfehlen würden, der extreme Angst hat?»).

Die Punkte dieser 3 Fragen wurden zu einem einzigen Plausibilitätswert aufaddiert. Vor jedem Flug schätzten die Versuchspersonen auf einer Skala von 0 = «überhaupt nicht» bis 10 = «extrem stark» das Ausmaß der Angst ein, das sie für den Flug erwarteten. Unmittelbar nach den Baseline-Messungen und während beider Flüge (etwa 3 min nach dem Abheben) bewerteten die Versuchspersonen das Ausmaß der Angst, Aufregung und Anspannung und ihren Wunsch die Situation zu verlassen auf derselben 11-Punkte-Skala. Zu denselben Zeitpunkten beantworteten sie einen Symptomfragebogen, der die 13 Panikanfallssymptome des DSM-III-R [American Psychiatric Association, 1987] sowie «Muskelanspannung», «Stuhldrang» und «Bedürfnis zum Wasserlassen» auflistete. Die Skala



**Abb. 1.** Mittelwerte und Standardfehler von vier Selbsteinschätzungsmaßen von Flugphobikern, die vor dem ersten Flug Alprazolam (n = 14) oder Placebo (n = 14) eingenommen hatten. Die Werte von Kontrollpersonen (n = 15) sind für den ersten Flug zum Vergleich angegeben.

umfaßte 5 Punkte (0 = «überhaupt nicht» bis 4 = «hochgradig»). Die 16 individuell eingeschätzten Schweregrade wurden zu einem einzigen Symptomwert gemittelt. Vor jedem Flug, während sie am Flugsteig auf den Abflug warteten, schätzten die Versuchspersonen zusätzlich ihre Angst auf einer 11-Punkte-Skala ein. Während des ersten Fluges schätzten die Versuchspersonen ein, ob sie glaubten, das aktive Medikament oder den Placebo erhalten zu haben. Nach dem Flug machte der Versuchsleiter dieselbe Einschätzung. Nach beiden Flügen wurden die Versuchspersonen befragt, ob sie während des Fluges einen Panikanfall hatten, bei dem sie plötzlich Angst oder extremes Unbehagen verspürten.

Die physiologischen Kanäle wurden nach der Aufzeichnung mithilfe von eigens hierfür erstellten Computerprogrammen analysiert. Der Zeitpunkt des Abhebens wurde durch den resultierenden plötzlichen Druckabfall vom Computer automatisch identifiziert. Beginnend mit dem Zeitpunkt des Abhebens wurde ein 2minütiges Intervall der physiologischen Aufzeichnungen analysiert. Wenn nötig, wurden artefaktbeladene Herzfrequenzwerte durch Werte ersetzt, die von umliegenden validen Werten linear interpoliert worden waren. Die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) wurde dann als der natürliche Logarithmus der Spektralwerte (gemittelte Periodogramm-Methode nach Welch) im Frequenzband von 0,15 bis 0,5 Hz bestimmt.

Die Bewegungskanäle wurden zu einem Körpermotilitätsindex aufsummiert und unterstützen die Identifizierung von Artefakten bei den Atem- und Hautleitfähigkeitsaufzeichnungen. Die Hautleitfähigkeit wurde durch einfache Mittelung der Meßwerte bestimmt, nachdem Bewegungs- und Elektrodenartefakte eliminiert worden waren. Hautleitfähigkeitsfluktuationen wurden als Anstieg der Hautleitfähigkeit um mehr als 0,2 mS über ein lokales Minimum identifiziert.

Der erste Schritt in der Analyse der Atemkanäle war das gewichtete Addieren der Rohsignale beider Bänder zu einem Signal, das Veränderun-

gen im Lungenvolumen widerspiegelte. Die Koeffizienten hierfür wurden mittels einer Kalibrierungsprozedur und multipler Regressionsrechnung [Chadha et al., 1982] bestimmt, welche zu Beginn und Ende des Experiments, in einem Abstand von etwa 5 h durchgeführt wurde. Die Koeffizienten beider Kalibrierungen wurden gemittelt. Sie zeigten hohe Retest-Reliabilität ( $R^2$  für das Brustband betrug 0,92 und für das Bauchband 0,83). Eine Reihe respiratorischer Parameter, wie z. B. Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Minutenvolumen, und  $T_i/T_{tot}$  (Dauer der Inspiration/Dauer des gesamten Atemzyklus) wurde berechnet. Der Beginn des Ein- und des Ausatmens wurde über Anstiegskriterien definiert (Flußraten von mehr als 100 ml/s). Abschnitte mit bedeutsamen Bewegungsartefakten wurden von der Analyse ausgeschlossen [für eine Beschreibung weiterer technischer Details siehe Wilhelm und Roth, 1996].

Als statistisches Verfahren wurde hauptsächlich eine Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor Gruppe (Alprazolam, Placebo) und dem Meßwiederholungsfaktor Flug (Flug 1, Flug 2) verwendet. Post-hoc-Mittelwertvergleiche wurden mit dem Tukey-Test gemacht. Acht Variablen wurden a priori wegen ihrer besonderen Eignung als Angst- und Aktivierungsparameter und wegen ihrer relativen Unabhängigkeit ausgewählt: selbsteingeschätzte Angst und Aufregung, Anzahl der Symptome, Symptomwert, Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit, Atemfrequenz und Minutenvolumen. Diese wurden einer  $2 \times 2$  MANOVA mit 8 abhängigen Variablen und den Faktoren Flug und Gruppe unterzogen. Eine Reihe anderer selbsteingeschätzter und physiologischer Variablen wurde für deskriptive Zwecke aufgeführt. Da individuell eingeschätzte Schweregrade der Symptome nicht normalverteilt waren, wurden für diese die Gruppe  $\times$  Flug-Interaktion mittels des Mann-Whitney-U-Tests von Veränderungsmaßen (Flug 2 minus Flug 1) berechnet. Das Signifikanzniveau für alle Analysen wurde auf 5% gesetzt bei zweiseitiger Fragestellung.

Etablierten Konventionen folgend erfüllten die Versuchspersonen die

**Tab. 2.** Mittelwerte und Standardabweichungen ausgewählter Variablen für Flugphobiker und eine nichtängstliche Vergleichsgruppe während der beiden Flüge

Variable	Phobiker, die Alprazolam während des ersten Fluges erhalten hatten (n = 14)				Phobiker, die Placebo während des ersten Fluges erhalten hatten (n = 14)				Kontrollpersonen (n = 15)	
	erster Flug		zweiter Flug		erster Flug		zweiter Flug		erster Flug	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
<i>Selbsteingeschätzt</i>										
Anspannung (0–10)	3,9	1,8	7,9	2,5	7,5	2,6	5,1	3,1	0,7	1,3
Wunsch, die Situation zu verlassen (0–10)	3,1	2,7	6,0	2,7	5,9	3,7	4,6	4,1	0,1	0,4
Symptomwert (0–4)	0,5	0,4	0,8	0,4	1,0	0,6	0,6	0,4	0,1	0,1
<i>Autonom</i>										
RSA, SPM <sup>2</sup> /Hz	0,89	1,14	1,19	1,08	1,83	0,95	2,16	0,98	1,55	1,12
Fluktuationen der Hautleitfähigkeit, 1/min	16,2	20,6	9,7	2,7	19,1	27,2	12,5	4,9	8,7	3,6
Fingertemperatur, °C	28,5	3,5	27,7	4,1	31,0	3,4	29,8	3,8	33,6	2,1
<i>Respiratorisch</i>										
Atemzugsvolumen, ml	380	188	423	158	401	156	390	127	427	178
T <sub>i</sub> /T <sub>tot</sub>	0,37	0,04	0,38	0,03	0,32	0,04	0,34	0,05	0,34	0,06
<i>Kontrollmessungen</i>										
Umgebungstemperatur, °C	27,0	1,9	26,1	2,0	26,5	1,7	25,6	2,1	27,3	3,0
Körpermotilität (arbiträre Einheiten)	2,8	3,8	2,4	2,7	4,0	4,9	6,4	6,2	6,6	6,7

SPM = Schläge/min.

Kriterien für einen Panikanfall wenn sie 1) angaben, einen Panikanfall gehabt zu haben, bei dem sie plötzlich Angst oder extremes Unbehagen spürten, 2) die selbsteingeschätzte Angst (0–10) während des Fluges um mindestens zwei Punkte gegenüber der Einschätzung, die unmittelbar vor dem Flug gemacht worden war, anstieg und 3) mindestens vier DSM-III-R-Panikanfallssymptome  $\geq 1$  bewertet wurden. Der Prozentsatz von Versuchspersonen, die einen Panikanfall hatten, wurde in  $2 \times 2$ -Kontingenztafeln umgewandelt, und die Gruppen und Flüge wurden über Yates-korrigierte  $\chi^2$ -Tests verglichen. Genauso wurde mit der Fähigkeit Medikamente oder Placebo zu erraten verfahren.

## Ergebnisse

Die MANOVA für A-priori-Variablen zeigte einen signifikanten Gruppe  $\times$  Flug-Interaktionseffekt ( $F = 8,29$ ;  $df = 8,19$ ;  $p < 0,001$ ). Abbildung 1 zeigt Mittelwerte und Standardfehler für 3 der 4 A-priori-Selbsteinschätzungsvariablen für beide Flüge. Mittelwerte und Standardabweichungen für die anderen Selbsteinschätzungsvariablen finden sich in Tabelle 1. Tabelle 2 zeigt die F-Werte und Ergebnisse der Post-hoc-Tests. Alle Selbsteinschätzungsvariablen außer «Aufregung» und «erwartete Angst» zeigten eine signifikante Gruppe  $\times$  Flug-Interaktion. «Angst» und «erwartete Angst» zeigten einen Haupteffekt für den Faktor Flug.

Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte und Standardfehler der a priori ausgewählten physiologischen Variablen für beide Flü-

ge. Mittelwerte und Standardabweichungen für die anderen physiologischen Variablen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Tabelle 2 zeigt die zugehörigen F-Werte und Ergebnisse der Post-hoc-Tests. Nur die Herzfrequenz zeigte eine signifikante Gruppe  $\times$  Flug-Interaktion. RSA, Atemfrequenz und T<sub>i</sub>/T<sub>tot</sub> zeigten einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe.

Abbildung 3 zeigt das Symptomprofil für die Placebo- und Alprazolamgruppe während des Fluges. Für die Placebogruppe verringerten sich im allgemeinen die individuell eingeschätzten Schweregrade der Symptome vom ersten zum zweiten Flug, während sie sich für die Alprazolamgruppe erhöhten. Die Veränderungswerte (Flug 2 minus Flug 1) waren signifikant verschieden ( $p < 0,05$ ) für Herzklopfen/-rasen, Kurzatmigkeit, Schwitzen, Todesangst, Schwindel/Benommenheit/Schwächegefühl, Erstickungs- oder Würgegefühl und Angst, verrückt zu werden oder die Kontrolle zu verlieren.

Abbildung 4 zeigt den Prozentsatz von Phobikern in der Placebo- und der Alprazolamgruppe, die während des Fluges einen Panikanfall hatten. Die Prozentsätze unterschieden sich weder während des ersten ( $\chi^2 = 3,05$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,08$ ) noch während des zweiten Fluges ( $\chi^2 = 3,57$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,05$ ) signifikant. Für die Placebogruppe verringerten sich Panikanfälle nicht signifikant vom ersten zum zweiten Flug ( $\chi^2 = 0,16$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,6$ ), für die Alprazolamgruppe war jedoch ein signifi-

**Tab. 3.** Ergebnisse der 2 × 2-Varianzanalysen mit Meßwiederholung und Post-hoc-Tests. Die nichtängstliche Vergleichsgruppe wurde nicht in die Analysen eingeschlossen

Variable	Varianzanalyse mit Meßwiederholung						Paarweise Post-hoc-Vergleiche			
	Gruppe (df = 1,26)		Flug (df = 1,26)		Gruppe × Flug (df = 1,26)		Alprazolam vs. Plazebo, p		Erster vs. zweiter Flug, p	
	F	p	F	p	F	p	Flug 1	Flug 2	Alpra- zolam	Plazebo
<i>Selbsteingeschätzt</i>										
Angst	0,09	–	5,05	0,03	48,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,01
Anspannung	0,28	–	2,22	–	35,57	<0,001	<0,001	0,006	<0,001	0,02
Wunsch, die Situation zu verlassen	0,41	–	1,38	–	9,09	0,006	0,04	–	0,03	–
Aufregung	0,73	–	1,14	–	2,57	–	–	–	–	–
Anzahl der Symptome	0,49	–	0,96	–	15,75	<0,001	0,005	–	–	0,009
Symptomwert	0,52	–	0,33	–	18,08	<0,001	0,003	–	–	0,01
Erwartete Angst	0,42	–	56,93	<0,001	2,63	–	–	–	<0,001	0,002
<i>Autonom</i>										
Herzfrequenz	3,24	–	0,20	–	17,46	<0,001	0,01	<0,001	<0,02	(0,06)
RSA	7,31	0,01	3,55	–	0,94	–	0,003	0,002	–	–
Hautleitfähigkeit	0,21	–	1,36	–	0,13	–	–	–	–	–
Fluktuation der Hautleitfähigkeit	0,35	–	2,17	–	0,00	–	–	–	–	–
Fingertemperatur	3,97	–	1,69	–	0,08	–	–	–	–	–
<i>Respiratorisch</i>										
Atemfrequenz	5,01	0,03	0,65	–	0,41	–	<0,001	<0,003	–	–
Minutenvolumen	3,67	–	2,75	–	0,00	–	–	–	–	–
Atemzugvolumen	0,01	–	0,34	–	0,91	–	–	–	–	–
T <sub>i</sub> /T <sub>tot</sub>	9,57	0,005	3,64	–	0,87	–	0,002	0,04	–	–
<i>Kontrollmessungen</i>										
Umgebungstemperatur	1,06	–	2,79	–	0,00	–	–	–	–	–
Körpermotilität	3,25	–	1,11	–	2,26	–	–	–	–	–

kanter Anstieg von Panikanfällen ( $\chi^2 = 9,58$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,005$ ) zu beobachten. Keine der Kontrollpersonen hatte während des Fluges Panikanfälle.

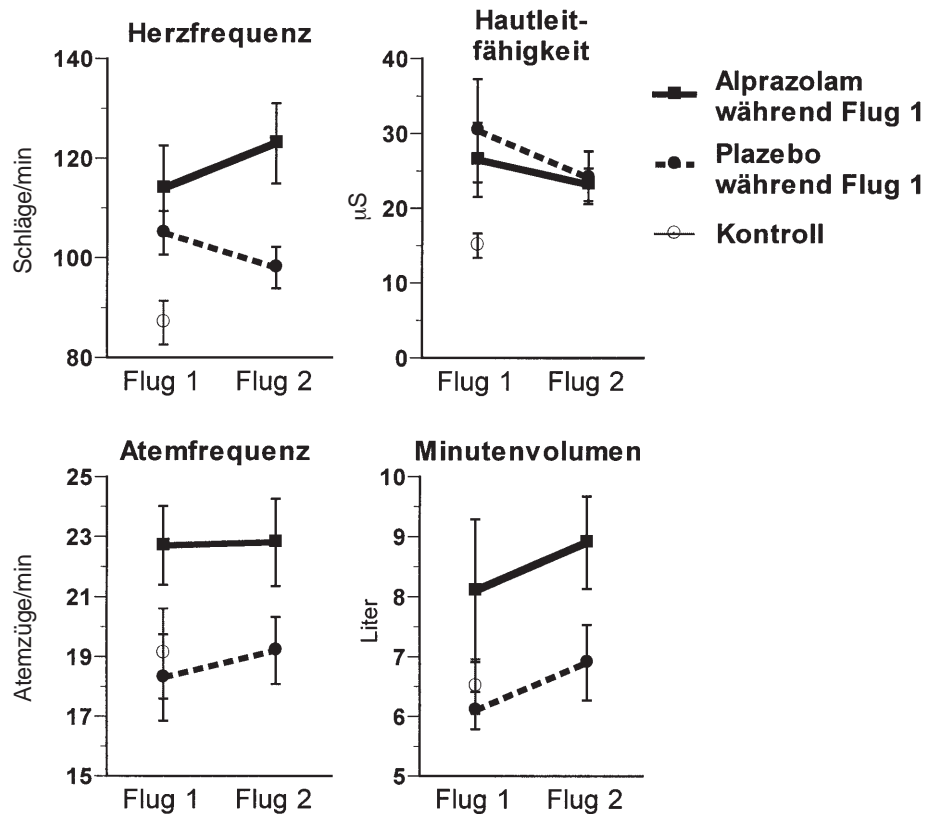
Keine der in Tabelle 3 aufgelisteten Variablen zeigte einen signifikanten Mittelwertsunterschied zwischen der Alprazolam- und der Plazebogruppe während der Baseline-Messungen vor beiden Flügen. Zum Beispiel war der *t*-Wert ( $df = 26$ ) für den ersten Flugtag 0,50 für Angst, 0,24 für Anzahl der Symptome, 0,34 für Herzfrequenz und 0,38 für Atemfrequenz. Entsprechende Werte für den zweiten Flugtag waren 0,32, 0,30, 0,27 und 0,50.

Sowohl die Versuchspersonen als auch der Versuchsleiter konnten in den meisten Fällen erraten, ob Alprazolam oder Plazebo verabreicht worden war (Versuchspersonen:  $\chi^2 = 8,1$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,005$ ; Versuchsleiter:  $\chi^2 = 13,7$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,0003$ ). Die Versuchspersonen konnten 82% der Alprazolam-/Plazebozuweisungen richtig identifizieren (Zufallsniveau = 50%); die Sensitivität war 93% und die Spezifität 71%. Für den Versuchsleiter hatten alle drei Statistiken den Wert 93%. Die Plausibilitätswerte für das gegebene Expositionsrational un-

terschieden sich nicht zwischen der Alprazolam- und der Plazebogruppe (Alprazolam: 25,0 (4,6), Plazebo: 25,1 (4,7),  $t = 0,08$ ,  $df = 26$ ,  $p > 0,94$ ).

## Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß die akute Verabreichung von Alprazolam an Flugphobiker deren Angst, Anspannung, Anzahl der Symptome, Symptomwerte und Wunsch die Situation zu verlassen in einem klinisch relevanten und statistisch signifikanten Ausmaß verringerten, wobei die Werte jedoch weiterhin deutlich über denen von nichtängstlichen Kontrollpersonen lagen. Der folgende Flug ohne Medikament zeigte, daß dieser anxiolytische Effekt nicht aufrechterhalten wurde. Mehr noch, die Gruppe, die während des ersten Fluges Alprazolam erhalten hatte, zeigte keine Anzeichen von Angstlöschung, während die Plazebogruppe dies tat. Dieser verzögerte differentielle Effekt wurde in Selbsteinschätzungsmaßen deutlich, die auch eine große



**Abb. 2.** Mittelwerte und Standardfehler von 4 physiologischen Parametern gemessen an Flugphobikern, die vor dem ersten Flug Alprazolam (n = 14) oder Placebo (n = 14) eingenommen hatten. Die Werte von Kontrollpersonen (n = 15) sind für den ersten Flug zum Vergleich angegeben.

Anzahl individueller Symptome umfaßten. Er wurde untermauert durch Veränderungen der Herzfrequenz, ein Standardmaß für physiologische Angstaktivierung, das erwiesenermaßen gut zwischen ängstlichen und nichtängstlichen Personen unterscheidet [Nesse et al., 1985; Sartory et al., 1992]. Vom ersten zum zweiten Flug verringerten sich in der Placebogruppe die selbsteingeschätzte Angst, Anspannung, Anzahl der Symptome und die Symptomwerte signifikant, während in der Alprazolamgruppe selbsteingeschätzte Angst, Anspannung, Wunsch die Situation zu verlassen, Panikanfälle und Herzfrequenz signifikant anstiegen. Während des zweiten Fluges lagen dementsprechend in der Alprazolamgruppe die Werte für selbsteingeschätzte Angst, Anspannung und Herzfrequenz signifikant über denen der Placebogruppe.

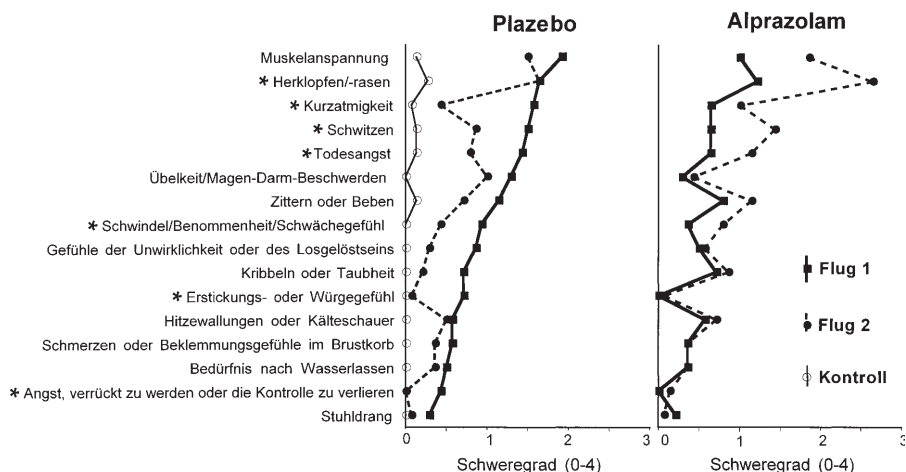
Alprazolam führte offensichtlich zu einer Dissoziierung von physiologischen und subjektiven Maßen. Obwohl Patienten, die dieses Medikament erhalten hatten, von weniger Angst berichteten, war deren physiologische Aktivierung in der Tat erhöht, was durch Herz- und Atemfrequenz angezeigt wurde. Diese unerwünschte Auswirkung von Alprazolam unter akuten Streßbedingungen wurde bisher nicht dokumentiert. Aufgrund von Untersuchungen unter nichtphobischen Bedingungen wird derzeit angenommen, daß Alprazolam keine negativen kardiovaskulären Nebeneffekte hat [Taylor und Hayward, 1990].

Da die RSA unter Einwirkung von Alprazolam reduziert war, könnte der Herzfrequenzanstieg durch einen vagolytischen

Effekt des Medikaments verursacht worden sein. Ein ähnlicher Effekt wurde für Lorazepam berichtet [Vogel et al., 1996]. Rückschlüsse von noninvasiven Messungen der RSA auf die Vaguskontrolle der Herzfrequenz müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, wenn die Gruppen sich in der Atemfrequenz unterscheiden, da eine erhöhte Atemfrequenz zu einer Unterschätzung der Vaguskontrolle führt [Grossman et al., 1991].

Die Atemfrequenz und  $T_i/T_{tot}$  waren während beider Flüge in der Alprazolamgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. Während des ersten Fluges könnte dies durch Effekte von Alprazolam auf die zentrale Atemsteuerung bewirkt worden sein. Zwar wird für Benzodiazepine eine inhibitorische Wirkung auf die Atmung angenommen, doch wurde dieser Effekt nicht für die orale Vergabe bestätigt [Mak et al., 1993] und auch nicht auf akute Angstprovokationen generalisiert. Während des zweiten Fluges könnten die erhöhte Atemfrequenz und  $T_i/T_{tot}$  bei Phobikern, die im vorangegangenen Flug Alprazolam erhalten hatten, durch deren erhöhte Angst oder einen klassisch konditionierten Carry-over-Effekt vom ersten Flug bewirkt worden sein. Möglicherweise waren Versuchspersonen mit höherer Atemfrequenz und  $T_i/T_{tot}$  auch durch Zufall verstärkt der Alprazolamgruppe zugewiesen worden. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da sich die Gruppen während der Baseline-Messungen nicht unterschieden. Sie unterschieden sich auch nicht im Schweregrad der Phobie oder im Anteil von Patienten mit Panikerkrankung, beides

**Abb. 3.** Mittlerer Schweregrad der 16 selbst-eingeschätzten Angstsymptome von Flugphobikern, die vor dem ersten Flug Alprazolam (n = 14) oder Plazebo (n = 14) eingenommen hatten. Die Symptome sind nach Schweregrad in der Plazebogruppe während des ersten Fluges geordnet. Die Mittelwerte der Kontrollpersonen während des ersten Fluges sind zum Vergleich angegeben. Mit Sternen markierte Symptome zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen der Alprazolam- und der Plazebogruppe für die Differenzwerte beider Flüge (siehe Text).



Faktoren, die mit chronischer Hyperventilation und erhöhter Atemfrequenz unter phobischen Bedingungen assoziiert sein könnten [Boiten et al., 1994].

Die Hautleitfähigkeit, deren Fluktuation und die Fingertemperatur spiegeln weder die selbsteingeschätzte Angst noch die Medikamentengruppe wider. Da die Hautleitfähigkeit eng an das Temperaturregulationssystem gekoppelt ist, kann es sein, daß sie der physiologischen Aktivierung nicht korrekt folgt, besonders unter ambulanten Bedingungen. Obwohl die Umgebungstemperatur im Flugzeug sich zwischen den Gruppen und Flügen nicht unterschied, kann eine angstbedingte Vasokonstriktion die Hauttemperatur herabsetzen und somit die Schweißdrüsenaktivität vermindern. Darüber hinaus scheint die Hautleitfähigkeit weit mehr als die Herzfrequenz einem Deckeneffekt zu unterliegen.

Die Alprazolamgruppe zeigte offensichtlich keine Angstlöschung. Somit scheidet eine klassische Konditionierung der durch das Medikament induzierten Angstreduktion als Erklärungsansatz aus. So verbleiben zustandsabhängiges Lernen und beeinträchtigte Angstexposition als die plausibelsten Erklärungen für das Fehlen einer Angstreduktion in der Alprazolamgruppe während des zweiten Fluges. Der Lernvorgang, der während des ersten Fluges in einem durch das Alprazolam hervorgerufenen mental und emotional veränderten Zustand stattfand, könnte möglicherweise nicht auf den zweiten Flug generalisiert worden sein [Nakagawa et al., 1993]. Darüber hinaus erfordert eine erfolgreiche Expositionsbehandlung nach Foa und Kozac [1986] das Erleben von substantieller Angst, welches in unserer Studie durch Alprazolam deutlich verringert wurde.

Obwohl Medikament bzw. Plazebo unter Doppelblindbedingungen gegeben wurden, waren Phobiker sehr erfolgreich, deren Identität zu erraten, was die Tür für differentielle Erwartungseffekte öffnet. Die Erwartungsangst war jedoch vor beiden Flügen für die Alprazolam- und Plazebogruppe dieselbe. Darüber hinaus nahm sie für beide Gruppen vor dem zweiten Flug in gleichem Ausmaß ab, in Einklang mit dem ge-

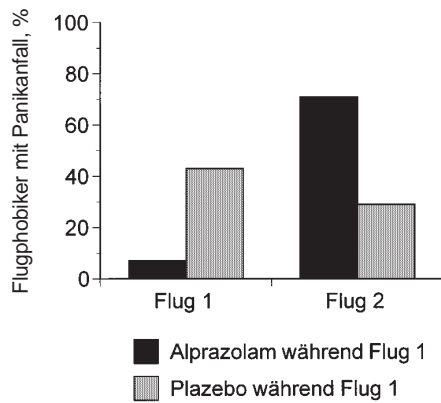
gebenen Expositionsrationale, welches die Gruppen auch gleichermaßen plausibel fanden. Beide Gruppen hatten eine ähnliche Anamnese für den Gebrauch von Benzodiazepinen und deren Wirkung und hatten so wahrscheinlich keine unterschiedlichen persönlichen Vorlieben für Medikament oder Exposition entwickelt. Somit dürften reguläre Erwartungseffekte nur eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

Im Gegensatz hierzu könnte ein «inverser» Erwartungseffekt für die bemerkenswert hohe Angst in der Alprazolamgruppe während des zweiten Fluges verantwortlich sein. Nachdem Alprazolam die Angst und wahrgenommenen Symptome während des ersten Fluges wirkungsvoll blockiert hatte, könnten die Patienten durch deren unerwartete Rückkehr besonders alarmiert worden sein. Dies könnte zu «katastrophisierenden» Gedanken und einer weiteren Eskalation der Angst geführt haben. Eine derartige Erklärung steht im Einklang mit einer kognitiven Konzeptualisierung von Panikanfällen [Clark, 1986; Margraf et al., 1986]. In der Tat erlebte ein hoher Prozentsatz von Patienten in der Alprazolamgruppe während des zweiten Fluges einen Panikanfall. Unsere Ergebnisse legen auch nahe, daß die sedative Wirkung des Medikaments für diese Gruppe eine Wahrnehmung der erhöhten Herz- und Atemfrequenz während des ersten Fluges blockierte, was durch die als relativ niedrig eingeschätzten Schweregrade für Herzklopfen/-rasen und Kurzatmigkeit angezeigt wird. Infolgedessen wurde ein «circulus vitiosus» von Angstsymptomen, ihrer Wahrnehmung, «katastrophisierenden» Interpretation und Angstzunahme gedämpft, und Berichte über Panikanfälle waren vergleichsweise selten.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß bei der Behandlung der Flugphobie die alternativen Ansätze Benzodiazepin und Exposition nicht kompatibel sind. Wenn Patienten vor einem Flug Benzodiazepin erhielten, sollten sie auch vor dem folgenden Flug Benzodiazepin einnehmen. Dies ist in der Tat die Empfehlung, die Taylor und Arnow [1988] geben: 0,5 oder 1,0 mg Alprazolam ungefähr 1 h vor jedem Flug und weitere 0,5 bis 1,0 mg, falls die Angst während des Fluges nicht ausreichend



**Abb. 4.** Prozentsatz der Flugphobiker, die vor dem ersten Flug Alprazolam (n = 14) oder Placebo (n = 14) eingenommen hatten und während des Fluges einen Panikanfall hatten.



abnimmt. Die Alternative ist, den Patienten zu empfehlen, keine angstlindernden Medikamente einzunehmen, sondern sie mit den Prinzipien der Expositionstherapie vertraut zu machen.

In der klinischen Praxis erfordert die Entscheidung für oder gegen eine dieser Optionen das Abwägen mehrerer Faktoren. Die individuell optimale Dosierung des Benzodiazepins zu finden ist für phobische Situationen besonders schwierig. Falls die Dosis zu hoch ist, erlebt der Patient potentiell gefährliche Nebeneffekte wie Sedierung oder Ataxie, insbesondere wenn nach der Landung die Angstaktivierung nachläßt. Falls sie zu niedrig ist, ist die Angstkontrolle unzureichend. Auf der anderen Seite kommt es vor, daß Patienten sich weigern, ein Flugzeug ohne Medikamente oder Alkohol zu besteigen. Bis heute kennen wir nicht die Langzeiteffekte jedes dieser beiden Behandlungsansätze. Wird die kontinuierliche Einnahme von Benzodiazepin vor jedem Flug unbegrenzt Wirkung zeigen oder wird die Effektivität langsam abnehmen und somit eine höhere Dosierung erfordern? Wird wiederholte Exposition letztlich die Angst vor dem Fliegen für die meisten Patienten völlig beseitigen? Ist eine pharmakologische oder kognitiv-behaviorale Therapie, die spezifisch auf unerwartete Panikanfälle zugeschnitten ist, für die vollständige Überwindung der Angst notwendig?

Unser Experiment wurde so entworfen, daß es der klinischen Realität möglichst nahekommt. Trotzdem hat das Versuchsparadigma einige Einschränkungen. 1) wurde Alprazolam in einer festgelegten Dosierung verabreicht, die klini-

schen Richtlinien folgte, aber möglicherweise unangemessen für einige Patienten war. Insgesamt war die anxiolytische Wirkung des Medikaments jedoch deutlich signifikant, was anzeigt, daß die Dosis ausreichend hoch angesetzt war. Auf der anderen Seite zeigt das Symptomprofil während des ersten Fluges, daß Patienten unter Alprazolam wenig Nebeneffekte hatten und wahrscheinlich nicht überdosiert waren. 2) war die Angst in der Placebogruppe, bedingt durch einen Placeboeffekt, wahrscheinlich etwas verringert, was die Resultate jedoch nur in konservativer Richtung verzerrt. 3) hätte eine intensivere kognitiv-behaviorale Intervention durch einen speziell ausgebildeten Verhaltenstherapeuten, wie sie eher typisch für manualisierte Programme an Angstbehandlungszentren ist, wahrscheinlich zu einer größeren Effektivität der Exposition geführt. 4) kann der Versuchsplan keine Antwort auf die Frage geben, ob eine öfter wiederholte Verabreichung von Alprazolam während der Exposition die Effektivität der kombinierten Behandlung verbessert hätte. 5) ist es auch unklar, ob eine allmähliche Reduzierung der Dosis am Ende einer längerfristigen kombinierten Behandlung zu einer Stabilisierung der Angstreduktion geführt hätte. Diese Vorgehensweise hat sich bei der Behandlung der Panikstörung als effektiv für die Rückfallprävention erwiesen [Ballenger et al., 1993; Spiegel et al., 1994]. In unserer Untersuchung hätte die Informierung der Patienten über einen möglichen «Rückfall» und die Vermittlung angemessener Bewältigungsfertigkeiten wahrscheinlich die beobachtete Eskalation der Angst abgeschwächt.

Wir denken, daß unsere Ergebnisse in einem hohen Grade auf andere Phobien des im DSM-IV unterschiedenen «situationalen» Subtyps und auf die Panikstörung mit Agoraphobie übertragbar sind. Studien, welche die Interaktion von Alprazolam und Exposition bei der Behandlung der Panikstörung mit Agoraphobie untersuchten, vergaben das Medikament mehrmals täglich über einen längeren Zeitraum, und können daher nicht direkt mit unserer Studie verglichen werden. In der klinischen Praxis werden Benzodiazepine für diese Diagnose oft in einer Weise verschrieben, die es dem Patienten ermöglicht, sie nur bei Bedarf einzunehmen. Bisher wurde jedoch noch keine Untersuchung über die Effektivität einer solchen Vorgehensweise vorgelegt. Unsere Studie läßt Zweifel daran aufkommen, daß solch ein Ansatz sich auf lange Sicht bewähren kann.

## Literatur

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd. ed. revised. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.  
 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.  
 Ballenger, JC, Pecknold J, Rickels K, Sellers EM: Medication discontinuation in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1993;54 (suppl): 15–21; discussion 22–24.

Bandura A: Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977;84:191–215.  
 Basoglu M, Marks IM, Kilic C, Brewin CR, Swinson RP: Alprazolam and exposure for panic disorder with agoraphobia. Attribution of improvement to medication predicts subsequent relapse. *Br J Psychiatry* 1994;164:652–659.

Beckham JC, Vrana SR, May JG, Gustafson DJ, Smith GR: Emotional processing and fear measurement synchrony as indicators of treatment outcome in fear of flying. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1990; 21:153–162.  
 Bickel WK, Hughes JR, Higgins ST: Human behavioral pharmacology of benzodiazepines: Effects on repeated acquisition and performance of response chains. *Drug Dev Res* 1990;20:53–65.

- Boiten FA, Frijda NH, Wientjes C: Emotions and respiratory patterns: Review and critical analysis. *Int J Psychophysiol* 1994;17:103-128.
- Boix F, Fernandez Teruel A, Tobena A: The anxiolytic action of benzodiazepines is not present in handling-habituated rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;31:541-546.
- Campos PE, Solyom L, Koelink A: The effects of timolol maleate on subjective and physiological components of air travel phobia. *Can J Psychiatry* 1984;29:570-574.
- Chadha TS, Watson H, Birch S, Jenouri GA, Schneider AW, Cohn MA, Sackner MA: Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis* 1982;12:644-649.
- Clark DM: A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-470.
- Ekeberg O, Kjeldsen SE, Greenwood DT, Enger E: Effects of selective beta-adrenoceptor blockade on anxiety associated with flight phobia. *J Psychopharmacol* 1990;4:35-41.
- Foa EB, Kozak MJ: Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychol Bull* 1986;99:20-35.
- Fredrikson M, Annas P, Fischer H, Wik G: Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behav Res Ther* 1996;34:33-39.
- Greenblatt DJ, Wright CE: Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24:453-471.
- Grossman P, Karemaker JK, Wieling W: Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: The need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991;28:201-216.
- Hafner J, Marks I: Exposure in vivo of agoraphobics: Contributions of diazepam, group exposure, and anxiety evocation. *Psychol Med* 1976;6:71-88.
- Howard WA, Shane MM, Clarke JC: The nature and treatment of fear of flying: A controlled investigation. *Behav Ther* 1983;14:557-567.
- Jensen HH, Poulsen JC: Amnesic effects of diazepam: «Drug dependence» explained by state-dependent learning. *Scand J Psychol* 1982;23:107-111.
- Lader MH, Mathews AM: A physiological model of phobic anxiety and desensitization. *Behav Res Ther* 1968;6:411-421.
- Mak KH, Wang YT, Cheong TH, Poh SC: The effect of oral midazolam and diazepam on respiration in normal subjects. *Eur Respir J* 1993;6:42-47.
- Margraf J, Ehlers A, Roth WT: Biological models of panic disorder and agoraphobia: A review. *Behav Res Ther* 1986;24:553-567.
- Marks IM: Fears, Phobias, and Rituals. New York, Oxford University press, 1987.
- Marks IM, Viswanathan R, Lipsedge MS, Gardner R: Enhanced relief of phobias by flooding during waning diazepam effect. *Br J Psychiatry* 1972;121: 493-505.
- Nakagawa Y, Iwasaki T, Ishima T, Kimura K: Interactions between benzodiazepine and GABA-A receptors in state-dependent learning. *Life Sci* 1993; 52:1935-1945.
- Nesse RM, Curtis GC, Thyer BA, McCann DS, Huber-Smith MJ, Knopf RF: Endocrine and cardiovascular responses during phobic anxiety. *Psychosom Med* 1985;47:320-332.
- Sartory G: Benzodiazepines and behavioural treatment of phobic anxiety. *Behav Psychother* 1983;11: 204-217.
- Sartory G, Roth WT, Kopell ML: Psychophysiological assessment of driving phobia. *J Psychophysiol* 1992;6:311-320.
- Spiegel DA, Bruce TJ, Gregg SF, Nuzzarello A: Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am J Psychiatry* 1994;151:876-881.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB: Structured Clinical Interview for DSM-III-R – Sandoz Version (SCID). New York, Biometrics Research Division, New York State Psychiatric Institute, 1989.
- Taylor CB, Arnow BA: The Nature and Treatment of Anxiety Disorders. New York, Free Press, 1988.
- Taylor CB, Hayward C: Cardiovascular considerations in selection of antipanic pharmacotherapy. Symposium: Benzodiazepines: Therapeutic, biologic, and psychosocial issues (1988, Belmont, Massachusetts). *J Psychiat Res* 1990;24:43-49.
- Vogel LR, Muskin PR, Collins ED, Sloan RP: Lorazepam reduces cardiac vagal modulation in normal subjects. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:449-453.
- Walder CP, McCracken JS, Herbert M, James PT, Brewitt N: Psychological intervention in civilian flying phobia: Evaluation and a three-year-follow-up. *Br J Psychiatry* 1987;151:494-498.
- Wardle J: Behaviour therapy and benzodiazepines: Allies or antagonists? World Congress of Behaviour Therapy (1988, Edinburgh, Scotland). *Br J Psychiatry* 1990;156:163-168.
- Wardle J, Hayward P, Higgitt A, Stabl M, Blizard R, Gray J: Effects of concurrent diazepam treatment on the outcome of exposure therapy in agoraphobia. *Behav Res Ther* 1994;32:203-215.
- Whitehead WE, Blackwell B, Robinson A: Effects of diazepam on phobic avoidance behavior and phobic anxiety. *Biol Psychiatry* 1978;13:59-64.
- Wilhelm FH, Roth WT: Ambulatory assessment of clinical anxiety; in Fahrenberg J (ed): Ambulatory Assessment. Computer-Assisted Psychological and Psychophysiological Methods in Monitoring and Field Studies. Göttingen, Hogrefe & Huber, 1996, pp 317-345.

## **IFT** | **Institut für Therapieforschung**

### **Weiterbildung in VT gemäß „Psychotherapierichtlinien“**

5-jähr. berufsbegleitende Weiterbildung  
Nächste Gruppe: Frühjahr 1998

### **Weiterbildung zum/zur Supervisor/in**

2-jähr. VT-orientierte Weiterbildung  
Nächste Gruppe: Juni 1998, München

IFT, Dr. Heike Winter, Parzivalstr. 25, 80804 München  
Tel.: 0 89 - 36 08 04 84, e-mail: winter@ift.isar.de

## **42. VERHALTENSTHERAPIEWOCH FRÜHJAHRSPROGRAMM**

8.–12. 5. 1998 in Kiel

Thema der Eröffnungsveranstaltung:  
**Verhaltenstherapie und Sucht**

Es werden Kurse und Seminare zu folgenden Themenbereichen angeboten:

- Diagnostische und therapeutische Verfahren
- Kurse für Pflegepersonal, Arbeits- und Beschäftigungstherapeuten
- Kurse zum Thema der Eröffnungsveranstaltung
- Störungen und Therapie bei Kindern und Jugendlichen
- Ausgewählte Krankheits- und Störungsbilder und deren Therapie
- Verhaltensmedizin und Rehabilitation
- Fortbildungszyklus für Leiter von Kursen zur Prävention von Herz- und Kreislauf-erkrankungen

Auskunft und Anmeldung:

IFT Institut für Therapieforchung  
**VERHALTENSTHERAPIEWOCH**  
Parzivalstraße 25, 80804 München  
Tel.: 0 89/36 08 04-22, Fax: 0 89/36 08 04-29

## **43. Verhaltenstherapiewoche, Sommerprogramm, 19.–23. 6. 1998 in Dresden**

Thema der Eröffnungsveranstaltung: **Fett, Fasten und VT –  
Eßstörungen und ihre Behandlung**

## **44. Verhaltenstherapiewoche, Herbstprogramm, 18.–23. 9. 1998 in Freiburg**

Thema der Eröffnungsveranstaltung: **Abschied von der Verhaltensanalyse?  
Standardisierung vs. Individualisierung oder  
muß das Rad ständig neu erfunden werden?  
Streitgespräch Peter Fiedler – Franz Caspar**

Es werden Kurse und Seminare zu folgenden Themenbereichen angeboten:

- Diagnostische und therapeutische Verfahren
- Kurse für Pflegepersonal, Arbeits- und Beschäftigungstherapeuten
- Kurse zum Thema der Eröffnungsveranstaltung
- Störungen und Therapie bei Kindern und Jugendlichen
- Ausgewählte Krankheits- und Störungsbilder und deren Therapie
- Verhaltensmedizin und Rehabilitation
- Fortbildungszyklus für Leiter von Kursen zur Prävention von Herz- und Kreislauf-erkrankungen

Auskunft und Anmeldung:

IFT Institut für Therapieforchung, Verhaltenstherapiewoche, Parzivalstraße 25, 80804 München  
Tel.: 0 89/36 08 04-22, Fax: 0 89/36 08 04-29