

Zur Rolle der Exposition bei der Therapie von Angststörungen

Cornelia Mohr · Silvia Schneider

Klinische Kinder- und Jugendpsychologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Schlüsselwörter

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) · Exposition · Extinktion · Kindheit · Erwachsenenalter

Zusammenfassung

Angststörungen gehören sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter zu den häufigsten psychischen Störungen. Als wirksamste Behandlungsform mit dem höchsten Evidenzgrad hat sich bei Angststörungen in allen Altersgruppen die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) erwiesen. Dabei scheint die Wirksamkeit der KVT im Wesentlichen auf das Therapieelement der Exposition zurückzuführen zu sein und die Exposition wiederum auf dem Lernprinzip der Extinktion (Inhibitionslernen) zu beruhen. Unter Berücksichtigung translationaler Studien arbeitet der vorliegende Artikel den aktuellen Forschungsstand zur Rolle der Exposition bei der Therapie von Angststörungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen auf und gibt einen Überblick über empirisch fundierte Strategien zur Steigerung des Expositionserfolgs durch die gezielte Förderung des Extinktionslernens. Hierbei werden Methoden wie die massierte oder variierte Exposition berücksichtigt sowie Mechanismen wie die Kontextkonditionierung, die zu einem erhöhten Rückfallrisiko nach erfolgreicher Therapie führen kann. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf kognitiven Expositionsverstärkern wie D-Cycloserin oder Cortisol, die bei gezielter Einnahme vor oder nach der Exposition die neurologischen Prozesse des Extinktionslernens und der Gedächtniskonsolidierung unterstützen.

Keywords

Cognitive behavioral therapy (CBT) · Exposure · Extinction · Childhood · Adulthood

Summary

The Role of Exposure in the Treatment of Anxiety Disorders

In children, adolescents and adults, anxiety disorders are among the most prevalent mental disorders. Cognitive-behavioral therapy (CBT) has proven to be the most effective treatment with the highest evidence level for anxiety disorders in all age groups. With exposure as a key element of CBT and extinction as the underlying mechanism of exposure, most of the effectiveness of CBT has been attributed to the principle of extinction (inhibitory) learning. Considering also translational research, this article gives an overview of strategies for the enhancement of exposure-based treatments in children, adolescents, and adults. This overview includes introductions to strategies, such as massed or varied exposure, but also considers mechanisms, such as context conditioning, that increase the risk of relapse after successful therapy. A special emphasis is placed on cognitive enhancers like D-Cycloserin or cortisol that are ingested either before or after an exposure session to promote the neurological processes of extinction learning and the consolidation of extinction memory.

Einleitung

Ein frühes Beispiel für translationale Forschung liefert der Fall des «kleinen Peter» [Cover Jones, 1924], eines knapp Dreijährigen mit Angst vor Ratten, Kaninchen und anderen flauschigen Objekten (Pelzmantel, Feder, Baumwolle). Zur Behandlung seiner Ängste entwickelte die Lerntheoretikerin Mary Cover Jones die Methode der «Entkonditionierung», heute bekannt als Exposition. In einer Laborstudie [Cover Jones, 1924] kombinierte sie graduierte Exposition (Annäherung an ein lebendes Kaninchen über mehrere Sitzungen) mit Modelllernen (Beobachtung von Kindern, die angstfrei mit dem Kaninchen spielten) und dokumentierte Peters Therapiefortschritt anhand von Verhaltensbeobachtung und -protokollen. Zwar ist überliefert, dass ihr Antrag auf Zulassung zur Dissertation aufgrund der zu geringen Fallzahl ($N = 1$) abgelehnt wurde, berühmt wurde sie mit der Fallstudie des «kleinen Peter» aber dennoch: Mary Cover Jones war die Erste, die zur Therapie von Ängsten die Methode der Exposition anwendete.

Mittlerweile haben verhaltenstherapeutische Interventionen breite Akzeptanz in der therapeutischen Praxis gefunden, und die von Cover Jones eingeführte Methode der Exposition gilt als ein zentraler Wirkfaktor der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei Angststörungen. Der vorliegende Beitrag fasst den aktuellen Stand der Evidenz von KVT bei der Behandlung von Angsterkrankungen zusammen und gibt einen Überblick über empirische Studien zur Rolle der Exposition für den Behandlungserfolg. In jüngster Zeit erfährt dieses Forschungsfeld eine Renaissance, und die experimentelle «Laborforschung» stellt wie schon bei Cover Jones den Ausgangspunkt für dieses Wiederaufflammen von Expositionsforschung dar.

Angststörungen als häufigste psychische Störungen

Mit einer 12-Monats-Prävalenz von 15,3% stellen die Angststörungen (ICD-10: F40, F41) nach Ergebnissen der aktuellen «Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland» (DEGS) des Robert Koch-Instituts [Jacobi et al., 2014; für einen Überblick über internationale Prävalenzstudien siehe Michael et al., 2007] die größte Störungsgruppe dar. Auch im Kindes- und Jugendalter zählen Angsterkrankungen zu den häufigsten psychischen Störungen. Wie die repräsentative BELLA-Studie zur psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland zeigt [Ravens-Sieberer et al., 2007], sind Angststörungen im Kindesalter mit einer Punktprävalenz von 10% annähernd so häufig wie im Erwachsenenalter. Dabei kommt dem Kindes- und Jugendalter in doppelter Hinsicht eine besondere Bedeutung zu. Zum einen stellt diese Altersspanne die Hauptrisikoperiode für die Entwicklung einer Angststörung dar: 75% aller Angststörungen beginnen vor dem 21. Lebensjahr, und in 50% aller Fälle liegt der Störungsbeginn sogar vor dem 11. Lebensjahr [Kessler et al., 2005]. Zum anderen haben Angsterkrankungen im Kindes- und Jugendalter eine «Wegbereiterfunktion» für psychische Störungen im Erwachsenenalter. Wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt [Kossowsky et al., 2013], erhöht

eine Angsterkrankung im Kindes- und Jugendalter das Risiko, auch als Erwachsener an einer Angst- oder anderen psychischen Störung zu erkranken.

KVT als wirksamste Therapie bei Angststörungen

In zahlreichen Wirksamkeitsstudien hat sich die KVT bei Angststörungen als die wirksamste Psychotherapieform erwiesen. In einer Metaanalyse über 26 Studien ($N = 1981$ Patienten) zur Wirksamkeit von KVT bei Angst- und anderen psychischen Störungen [Tolin, 2010] erreichte die KVT im Vergleich zu anderen «Bona fide»-Psychotherapieformen eine durchschnittliche Effektstärke zwischen den Gruppen (Cohens d) von 0,22 bei Therapieabschluss (Nachbehandlung) bzw. 0,34 zum Follow-up (FU)-Messzeitpunkt ein Jahr später. Noch besser schnitt die KVT im direkten Vergleich zu den psychodynamischen Therapien ab (Nachbehandlung: $d = 0,28$, $n = 24$ Studien; FU: $d = 0,55$, $n = 18$ Studien).

Für den Kinder- und Jugendbereich liegen 2 Metaanalysen über 24 [In-Albon und Schneider, 2006] bzw. 48 [Reynolds et al., 2012] randomisierte kontrollierte Studien vor. Mit durchschnittlichen Remissionsraten zwischen 56 und 69% und mittleren Prä-Post-Effektstärken von $d = 0,58$ (intent to treat) bzw. 0,86 (completers) zeigte sich die KVT bei Angststörungen der Kontrollbedingung ($d = 0,13$) klar überlegen [In-Albon und Schneider, 2006]. Im Vergleich zu passiven und aktiven Kontrollgruppen fand sich nach Beendigung der Therapie eine durchschnittliche Effektstärke von 0,66 [Reynolds et al., 2012].

Der Beitrag der Exposition zur Wirksamkeit der KVT

Die Effektstärken machen deutlich, dass die KVT einerseits einen hohen Behandlungserfolg nachweisen kann, andererseits aber noch Spielraum für weitere Verbesserungen besteht. Auch sprechen trotz ihrer prinzipiellen Wirksamkeit nicht alle Angstpatienten gleichermaßen auf KVT an. So werden selbst nach erfolgreicher Therapie bei Kindern und Jugendlichen Rückfallraten von bis zu 44% berichtet [In-Albon und Schneider, 2006]. Daher versuchen aktuelle Forschungsansätze die Wirkfaktoren von KVT zu identifizieren – also quasi die aktiven «Zutaten» der Therapie –, um diese dann gezielt zur Steigerung des Behandlungserfolgs einzusetzen. Einen Hinweis darauf, dass Exposition zentral für die Wirksamkeit von KVT sein könnte, liefert die Metaanalyse von In-Albon und Schneider [2006], die fanden, dass 90,5% der erfolgreichen Behandlungsprogramme bei Kindern und Jugendlichen Expositionen einsetzen [In-Albon und Schneider, 2006]. In 2 KVT-Studien zur Behandlung von Trennungsangst bei insgesamt 107 Kindern (Alter 5–14 Jahre) wurden hochfrequente, langanhaltende Expositionen und Interventionen zur Konsolidierung der neuen Lernerfahrungen umgesetzt [Schneider et al. 2011, 2013]. In beiden Studien zeigten sich große Prä-Post-Effektstärken ($d = 0,96$ – $1,66$), ähnlich wie man sie in Studien mit Erwachsenen findet. In einer gerade anlaufenden multizentrischen Studie soll an

Tab. 1. Strategien zur Optimierung von Exposition in der klinischen Praxis (übersetzt und modifiziert nach Craske et al. [2014])

Strategie	Gestalte die Expositionssitzung so, dass...	Merksatz
Erwartungsverletzung	...spezifische Erwartungen des Patienten widerlegt werden.	Stelle deine Erwartung auf die Probe!
Verstärkte Extinktion	...der unkonditionierte Stimulus von Zeit zu Zeit und für den Patienten unvorhersehbar wieder auftritt.	Stelle dich deiner Angst!
Massierte Extinktion	...der Patient massiert mit dem konditionierten Stimulus konfrontiert wird.	Lasse dich von deiner Angst überwältigen!
Variierte Extinktion	...die Stimuli, die Durchführung und der Kontext variiert werden.	Sorge für Abwechslung!
Aufmerksamkeitsfokussierung	...der Patient seine Aufmerksamkeit auf den konditionierten Stimulus fokussiert.	Nimm deine Angst in den Fokus!
Affekt-Labeling	...der Patient sein emotionales Erleben während der Exposition beschreibt.	Fasse es in Worte!
Mentales Reinstatement	...der Patient angeleitet wird, sich erfolgreiche Expositionssituationen ins Gedächtnis zu rufen und diese mental neu zu durchleben.	Hole die Erinnerung zurück!
Retrieval Cues	...Hinweisreize aus vorherigen, erfolgreichen Expositionssitzungen das Extinktionsgedächtnis des Patienten «öffnen» und den Abruf der angstfreien Assoziation «bahnen».	Nutze Gedächtnisstützen!
Kognitive Extinktionsverstärker	...das Extinktionsgedächtnis durch die Einnahme von D-Cycloserin oder Cortisol erweitert wird	Erweitere dein Gedächtnis!

400 Kindern mit der Primärdiagnose Trennungsangst, Spezifische Phobie oder Soziale Angststörung geprüft werden, ob diese Ergebnisse repliziert werden können.

Auf einen zentralen Beitrag der Exposition zur Wirksamkeit von KVT deutet auch eine Überblicksarbeit von Chorpita und Kollegen [2002] hin, in der kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen (z.B. KVT mit und ohne Einbezug der Eltern) und Methoden (Exposition, Modelllernen und Psychoedukation) anhand einer erweiterten Fassung der Wirksamkeitskriterien für evidenzbasierte Interventionen [Lonigan et al., 1998] bewertet wurden. Von diesen Interventionsformen erreichten nur die Exposition und das Modelllernen sowie die individuelle KVT ohne Einbezug der Eltern (inklusive Exposition) den höchsten Grad an Evidenz (Level 1). Dabei erzielte die Exposition die mit Abstand größte Effektstärke ($d = 2,02$) im Vergleich zur individuellen KVT ($d = 1,05$) und dem Modelllernen ($d = 0,55$).

In einer störungsspezifischen Metaanalyse über verschiedene Behandlungsformen für Spezifische Phobien erwies sich die reine Konfrontationsbehandlung der Kognitiven Therapie (hier allerdings ohne verhaltenstherapeutische Elemente) auch bei erwachsenen Patienten als überlegen [Ruhmland und Margraf, 2001]. Die Prä-Post-Effektstärken lagen für die Hauptsymptomatik bei 1,87 (Konfrontation) im Vergleich zu 1,61 (Kognitive Therapie) und bei 0,6 im Vergleich zu 0,37 für «Andere Ängste/Ängstlichkeit».

Aktuelle Ansätze zur Steigerung der Wirksamkeit von Exposition

Ausgehend von der Annahme, dass a) die Wirksamkeit der KVT durch die Exposition vermittelt wird und b) die Exposition

auf dem Prinzip der Extinktion beruht, wurden in jüngster Zeit verschiedene Ansätze zur Steigerung des Expositionserfolgs durch lernpsychologisch fundierte Optimierung des Extinktionslernens entwickelt [für einen detaillierten Überblick siehe Craske et al., 2008, 2014 (Tab. 1)]. Entgegen früherer Annahmen wird bei der Extinktion (wörtlich «Löschung») die konditionierte Angstreaktion (CR) nicht gelöscht. Vielmehr wird die ursprüngliche Assoziation zwischen dem reaktionsauslösenden Reiz (CS) und dem unkonditionierten Stimulus (US) durch eine neu erlernte, nicht angstbesetzte Assoziation (CS-noUS) gehemmt. Aktuelle Strategien zur Steigerung des Expositionserfolgs zielen auf die Stärkung der inhibitorischen Assoziation durch Förderung des Extinktionslernens sowie der Konsolidierung und Zugänglichkeit des Extinktionsgedächtnisses [Craske et al., 2008]. Beide Strategien und ihre Bedeutung für die praktische Durchführung und den nachhaltigen Erfolg von Expositionsinterventionen sollen im Weiteren näher erläutert werden. Aufgrund des Mangels an einschlägigen Studien mit Kindern und Jugendlichen beziehen sich die folgenden Abschnitte fast ausschließlich auf empirische Studien mit Erwachsenen sowie auf tierexperimentelle Forschungsarbeiten. Dies verdeutlicht einmal mehr die Diskrepanz zwischen der (eingangs erörterten) Relevanz von Angststörungen im Kindes- und Jugendalter und dem Mangel an entwicklungspsychopathologischer Forschung in diesem Alterssegment.

Strategien zur Förderung des Extinktionslernens

Lerntheoretischen Annahmen zufolge resultiert die Hemmung der CR aus der Erfahrung, dass ein erwartetes negatives Ereignis (US) nicht eintritt (noUS). Nach dem Prinzip der Erwartungsverletzung (expectancy violation) sollte der Therapeut die Expositionssitzung folglich so gestalten, dass die Erfahrungen des Patienten

während der Exposition («Meine Angst lässt nach») seinen Befürchtungen («Meine Angst wird sich ins Unermessliche steigern») maximal widersprechen. Konkret betrifft dies die «Dosierung» der Exposition, also die Frequenz, Dauer und Intensität. Im Tierexperiment mit Ratten zeigte sich, dass die Extinktion bei massierter Präsentation des CS effektiver ist als bei niederfrequenter Präsentation des CS in größeren zeitlichen Abständen [Cain et al., 2003]. Die unter massierten Bedingungen extinguierten Ratten zeigten nicht nur weniger speziestypisches Angstverhalten (freezing) während der Extinktion, sondern auch eine geringere «Rückfallquote» im Extinktions-Retest (erneute Konfrontation mit dem CS nach 24 h). Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zweier klinischer Studien mit phobischen Patienten. Bei Verwendung eines massierten Stimulus von 60 min Länge zeigten die Patienten eine stabilere Extinktion als bei wiederholten, kürzeren Präsentationen desselben Stimulus bei gleicher Gesamtdauer (3-mal 20 min) [Marshall, 1985]. Auch der direkte Vergleich von massierter und graduierter Exposition bei der Behandlung von Agoraphobie mit Panikattacken ergab einen deutlichen Vorteil des massierten Vorgehens [Fiegenbaum, 1988]. Hierbei lag der Unterschied zwischen den beiden Expositionsformen vor allem in der Intensität der Konfrontation. Während bei der graduierten Exposition mit den Patienten eine Angsthierarchie erstellt wurde, an der sich das weitere therapeutische Vorgehen orientierte, wurden die Patienten bei der massierten Exposition direkt zu Beginn mit ihren stärksten Angstsituationen konfrontiert. Zudem wurde die Intensität der Konfrontation auch darüber gesteigert, dass die Patienten angeleitet wurden, ihre Aufmerksamkeit auf die Angst zu fokussieren und die Symptome bewusst zu forcieren. Wenngleich diese Ergebnisse der lerntheoretischen Annahme entsprechen, dass der Erfolg der Exposition abhängig ist von der Stärke der währenddessen durchlebten Angst, und ein massiertes Vorgehen dieser Annahme zufolge wirksamer sein sollte als ein graduiertes, liegen auch Studien vor, die keinen Unterschied zwischen den beiden Vorgehensweisen belegen konnten.

Strategien zur Förderung der Konsolidierung und Zugänglichkeit des Extinktionsgedächtnisses

Die zweite Strategie zur Steigerung des Expositionserfolges bezieht sich auf den Abruf der Lerninhalte aus dem Extinktionsgedächtnis [Craske et al., 2008]. Studien mit phobischen Patienten weisen darauf hin, dass sich die Zugänglichkeit des Extinktionsgedächtnisses durch die Variation der Stimuli und Übungen (variierte Exposition) steigern lässt. In einer Studie zur «Stimulusvariabilität» zeigte sich, dass der Therapieerfolg bei Patienten mit Spinnenphobie zum FU-Messzeitpunkt stabiler war, wenn der phobische Stimulus variiert wurde (unterschiedliche Spinnen), gegenüber wiederholter Konfrontation mit einem invarianten Stimulus (dieselbe Spinne) [Rowe und Craske, 1998]. In einer Studie zur «Durchführungsvariabilität» erwies sich bei Patienten mit Höhenphobie eine Zufallsbedingung, in der die Höhenkonfrontation in zufälliger Reihenfolge in unterschiedlichen Stockwerken eines Hochhauses durchgeführt wurde, einer systematischen Bedingung (Exposition aufsteigend vom niedrigsten bis höchsten Stock,

Wechsel erst nach wiederholter Exposition im selben Stockwerk) als überlegen [Lang und Craske, 2000]. In der Zufallsbedingung wurde außerdem die Situation (innere vs. äußere Balkons) und Art der Annäherung (nach vorn schauend vs. auf den Boden blickend) variiert, während diese Parameter in der systematischen Bedingung konstant gehalten wurden. Abrufhilfen (retrieval cues) können die Zugänglichkeit zum Extinktionsgedächtnis weiter steigern [z.B. Vansteenwegen et al., 2006].

Variation des Expositionscontextes

Neben den Stimuli und Durchführungsbedingungen der Exposition spielt beim Extinktionslernen auch der Kontext eine wichtige Rolle. Bouton [1993] geht davon aus, dass der Kontext, in dem die inhibitorische Assoziation (CS-noUS) erlernt wird, selbst Teil dieser Assoziation wird ((CS + Kontext)-noUS) und die Inhibition folglich nur dann aktiviert werden kann, wenn der extinguierte CS und der spezifische Extinktionskontext gemeinsam auftreten (CS + Kontext). Bouton spricht hier von einer notwendigen «UND»-Verknüpfung. Außerhalb des Extinktionskontexts hat der CS also weiterhin Potenzial, die CR auszulösen. Über die Aktivierung der inhibitorischen oder exzitatorischen Assoziation entscheiden die Kontextinformationen. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass auch nach erfolgreicher Expositionstherapie die Gefahr eines Rückfalls (renewal) steigt, sobald der Patient den «Kontext» der Therapie verlässt. Daher ist es für die Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs wichtig, die Expositionsübungen in so vielen unterschiedlichen Kontexten wie möglich durchzuführen, z.B. den Ort, die Tageszeit und die bei der Exposition anwesenden Personen zu variieren.

Kombinationstherapien bei Angststörungen

Erwachsene

Zur pharmakologischen Behandlung von Angststörungen werden Benzodiazepine (z.B. Diazepam) und Antidepressiva eingesetzt, darunter Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs, z.B. Citalopram, Fluoxetin oder Sertralin), Noradrenalin- und kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NRIs/SNRIs), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOIs) und trizyklische Antidepressiva (TCAs). Die Datenlage zur Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und KVT stellt sich jedoch uneinheitlich dar und erfordert wahrscheinlich eine störungs- und wirkstoffspezifische Betrachtung. Bei Panikstörung ergab eine randomisierte kontrollierte Therapiestudie [Marks et al., 1993], die anders als frühere Studien mehrere Placebo-Kontrollbedingungen beinhaltete, 3 wesentliche Befunde, die gegen den Einsatz von Kombinationstherapien sprechen und auf mögliche negative Effekte hindeuten: 1.) Zwar erwiesen sich sowohl Alprazolam (ein Benzodiazepin) als auch Exposition als wirksam, jedoch ergab sich für Exposition eine doppelt so hohe Effektstärke wie für Alprazolam. 2.) Während die Wirksamkeit von Ex-

position über einen FU-Zeitraum von 6 Monaten stabil blieb, konnte der Therapieerfolg der medikamentösen Behandlung nicht aufrechterhalten werden. 3.) Für die Kombination von Alprazolam und Exposition stellte sich im FU sogar eine signifikante Verschlechterung ein. Verschiedene Metaanalysen und Reviews bestätigen diese Befunde [Foa et al., 2002; Hofmann et al., 2009]. Entweder fand sich kein zusätzlicher Nutzen von Kombinationsbehandlungen gegenüber der Wirksamkeit von KVT allein oder aber der Vorteil von KVT + Medikation beschränkte sich auf den unmittelbaren Behandlungserfolg bei Therapieabschluss, während eine Stabilisierung des Behandlungserfolgs entweder ausblieb oder sich sogar unerwünschte Nebenwirkungen einstellten. So zeigt eine aktuelle Metaanalyse über 11 Studien (471 Patienten mit Angststörungen), dass KVT + Medikation (unterschiedliche Wirkstoffgruppen) mit Effektstärken von 0,59 (Hedges g) für den Schweregrad der Störung und 1,95 (Odds Ratio) für die Therapie-Response zwar zunächst einen moderaten Zugewinn gegenüber KVT + Placebo einbrachten, dieser Vorteil im FU über 6 Monate (236 Patienten) aber nicht mehr nachweisbar war [Hofmann et al., 2009; für einen Überblick über die durchschnittlichen Effektstärken von Kombinationsbehandlungen siehe Huhn et al., 2014]. Foa und Kollegen [2002] fanden bei Generalisierter Angststörung weder direkt nach Therapieabschluss noch im FU einen Vorteil von Kombinationstherapien gegenüber der reinen Expositionstherapie + Placebo, und analog zu der Studie von Marks und Kollegen [1993] erwies sich KVT + Medikation bei Panikstörung mit Agoraphobie sogar als schädlich: Nach Absetzen der Medikation kam es in der Gruppe von Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, signifikant häufiger zu Rückfällen als in der KVT-Vergleichsgruppe [Foa et al., 2002]. In einer Längsschnittstudie über 2 Jahre lag die Rückfallrate von Patienten mit Panikstörung ($N = 40$) nach Kombinationstherapie im Vergleich zu reiner KVT auch dann signifikant höher, wenn die Patienten nach Ende der KVT ihre Medikation fortführten [Otto et al., 1996]. Die Therapieform (KVT mit und ohne Medikation) erwies sich in dieser Studie sogar als ein besserer Prädiktor für spätere Rückfälle als der Schweregrad der Störung.

Ein weiteres Argument, das gegen Kombinationstherapien spricht, ist die sogenannte Attributionsverschiebung. Wie eine weitergehende Analyse der Therapiedaten von Marks und Kollegen [1993] ergab, zeigten Patienten, die den Therapieerfolg auf die Medikation attribuierten und wenig Zuversicht in Bezug auf eigene Bewältigungsmöglichkeiten äußerten, stärkere Entzugssymptome und eine größere Abnahme der Therapieeffekte als Patienten, die den Therapieerfolg sich selbst zuschrieben [Başoğlu et al., 1994]. Diese Ergebnisse machen noch einmal deutlich, dass ein langfristiger Therapieerfolg nur erreicht werden kann, wenn der Patient die Überzeugung gewinnt, die Angst selbst bewältigen zu können, ohne dabei auf weitere Hilfsmittel zurückgreifen zu müssen.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund besonderer ethischer Anforderungen an klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen ist in dieser Altersgruppe noch wenig über die Wirksamkeit von Kombinationsbehandlungen bekannt [Pflug et al., 2012]. Die bislang größte multizentrische

Studie in diesem Bereich ist die CAMS-Studie [Walkup et al., 2008], an der 488 Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 17 Jahren teilnahmen. Bei Beendigung der Therapie nach 12 Wochen zeigte sich, dass die kombinierte Behandlung aus einem SSRI (Sertralin, SRT) + KVT beiden Monotherapien überlegen war und durch alle 3 Therapieformen signifikant bessere Ergebnisse erzielt wurden als durch die Placebo-Behandlung. So erreichten je nach Outcomemaß 46–68% der Kinder und Jugendlichen mit kombinierter Therapie eine vollständige Remission (KVT: 34–46%; SRT: 20–46%; Placebo: 15–27%) und 81% wurden von unabhängigen Klinikern hinsichtlich der Angstsymptomatik als stark oder sehr stark verbessert eingeschätzt (KVT: 60%; SRT: 55%; Placebo: 24%).

Diese Ergebnisse sind jedoch nur bedingt aussagekräftig: Zum einen handelte es sich um eine hochselektierte Stichprobe; so wurden z.B. Kinder und Jugendliche ausgeschlossen, die aufgrund ihrer Ängste die Schule nicht besuchen konnten. Dieses Ausschlusskriterium fällt umso mehr ins Gewicht als es sich bei 2 von insgesamt 3 eingeschlossenen Störungsbildern um eben jene handelte, bei denen Schulvermeidung am häufigsten auftritt: Soziale Phobie und Trennungsangst. Zum anderen erreichte die KVT in der CAMS-Studie nur eine niedrige und mit den Ergebnissen anderer Metaanalysen [Reynolds et al., 2012; In-Albon und Schneider, 2006] nicht vergleichbare Effektstärke, sodass zu vermuten ist, dass die Wirksamkeit der KVT hier nicht in dem möglichen und üblichen Maße ausgeschöpft wurde [Pflug et al., 2012].

Aufgrund der ernüchternden Befunde im Erwachsenenbereich setzt die Forschung statt auf die pauschale Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie nun verstärkt auf den gezielten Einsatz von Medikamenten bei der Exposition, um die neurologischen Prozesse des Extinktionslernens und der Gedächtniskonsolidierung pharmakologisch zu unterstützen [z.B. Davis et al., 2006; Otto et al., 2007].

Kognitive Expositionsverstärker

D-Cycloserin

Eine Vielzahl von tierexperimentellen Studien weist darauf hin, dass Extinktionslernen durch die Funktion der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren in der Amygdala reguliert wird [für einen Überblick siehe Davis und Myers, 2002] und sich folglich über die pharmakologische Manipulation der NMDA-Rezeptorfunktion beeinflussen lässt. Als effektiver Extinktionsverstärker hat sich der partielle NMDA-Rezeptor-Agonist D-Cycloserin (DCS) erwiesen [z.B. Ledgerwood et al., 2004; Norberg et al., 2008]. Im Humanbereich zeigen erste Anwendungen im Rahmen von KVT, dass sich der Therapieerfolg durch die gezielte Gabe von DCS vor oder nach der Exposition nachhaltig steigern lässt. Dies wurde für Soziale Phobie [Hofmann et al., 2006; repliziert durch Guastella et al., 2008] und Panikstörung [Otto et al., 2009] sowie in einer randomisierten kontrollierten Studie [Ressler et al., 2004] auch für Höhenphobie nachgewiesen.

Um die Wirkungsphase von DCS auf die NMDA-Rezeptoren (4–6 h nach Einnahme) optimal abzuspannen, wird DCS typischer-

weise ca. 1 h vor Beginn der Exposition oral eingenommen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse über 8 klinische Studien [Norberg et al., 2008], die Patienten mit Spezifischer und Sozialer Phobie sowie Panik- und Zwangsstörung umfassten, stützen dieses Vorgehen. Der Zeitpunkt der DCS-Einnahme stand signifikant mit dem Therapieerfolg in Zusammenhang, mit der besten Wirksamkeit bei Einnahme unmittelbar vor oder nach der Exposition. Jedoch ist im Hinblick auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen Vorsicht geboten. Aufgrund der gedächtniserweiternden Funktion von DCS prägen sich auch negative Ereignisse, die während oder nach der Exposition und noch innerhalb der Wirkungsphase von DCS eintreten, stärker als gewöhnlich ins Gedächtnis ein [Hofmann et al., 2011], z.B. ein heftiger Streit, ein Unfall oder etwa eine erfolglose Therapiesitzung. In Übereinstimmung mit den potenziell abträglichen Effekten von DCS fanden Smits und Kollegen [2013] an einer Stichprobe von 145 Patienten mit Sozialer Angststörung eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Einnahme von DCS (vs. Placebo) und dem subjektiven Angstniveau der Patienten (hoch vs. niedrig) zum Ende der Expositionssitzung. Während die DCS-Einnahme bei Patienten mit niedrigem Angstniveau (selbst eingeschätzt anhand der Subjective Units of Distress Scale (SUDS)) zu einer verbesserten Symptomatik in der darauffolgenden Sitzung führte (gemessen anhand der Clinical Global Impression Scale (CGI-I)), blieb dieser Effekt bei Patienten mit hohem Angstniveau aus. Vielmehr zeigte diese Gruppe bei Einnahme von DCS sogar eine geringere Symptomverbesserung als die Placebo-Gruppe. In Bezug auf den optimalen Zeitpunkt der Einnahme lässt sich aus diesem Ergebnis schlussfolgern, dass DCS im Anschluss an die Exposition eingenommen werden sollte, und zwar ausschließlich nach erfolgreichen Sitzungen.

DCS bei Kindern und Jugendlichen

Erste Hinweise auf die verbesserte Wirksamkeit von KVT durch DCS finden sich auch für Kinder und Jugendliche. In einer randomisierten Doppelblind-Studie mit Placebo-Kontrollgruppe [Storch et al., 2010] erhielten 30 Kinder und Jugendliche (8–18 Jahre) mit Zwangsstörungen über den Verlauf von 7 Expositionssitzungen 1 h vor Beginn der Exposition entweder DCS (in Abhängigkeit vom Körpergewicht 25 bis 50 mg) oder ein Placebo. In einer separaten Studie mit ähnlichem Design (9 KVT-Sitzungen, davon 5 Expositionen; gewichtsabhängige Gabe von DCS 1 h vor Expositionsbeginn) untersuchten Farrell und Kollegen [2013] 17 Kinder derselben Altersgruppe (8–18 Jahre) mit schwer behandelbaren Zwangsstörungen. Zwar fand sich in beiden Studien nach Behandlungsabschluss kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen (KVT + DCS vs. KVT + Placebo). Jedoch wiesen bei Storch et al. [2010] die Effektstärken der primären Erfolgsmaße nach der Behandlung auf eine bessere Wirksamkeit der KVT + DCS Bedingung hin (Cohens $d = 0,61–0,91$); in der Studie von Farrell et al. [2013] zeigte sich im FU nach einem Monat eine signifikant größere Verbesserung gegenüber der Symptomatik bei Therapieende, wenn KVT durch DCS ergänzt worden war. Die Effektstärken zwischen den Gruppen lagen im kleinen bis moderaten Bereich und erreichten keine statistische Signifikanz ($d = 0,26$ bzw. $0,70$).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass DCS sich in mehreren tierexperimentellen und humanpsychologischen klinischen wie auch nicht-klinischen Studien als effektiver Extinktionsverstärker erwiesen hat, mit einer durchschnittlichen Effektstärke von $d = 0,60$ [Norberg et al., 2008].

Glucocorticoide

Eine alternative Möglichkeit zur Verstärkung der Expositionswirkung über die pharmakologische Manipulation der NMDA-Rezeptorfunktion bieten Glucocorticoide (Cortisol, Corticosteron). Glucocorticoide werden im Rahmen der körperlichen Reaktion auf Stress ausgeschüttet. Während sie bei chronischem Stress gedächtniseinschränkende Wirkung zeigen, können sie bei akuter Ausschüttung gedächtnisfördernde Effekte haben [Otto et al., 2010; Lupien et al., 2005]. Otto und Kollegen [2010] vertreten die Annahme, dass die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol während der Exposition entscheidend für den Therapieerfolg ist. Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit der Hypothese, dass für eine erfolgreiche Exposition die emotionale Aktivierung des Patienten notwendig ist [Foa und Kozak, 1986], und wird durch Befunde gestützt, die zeigen, dass während der Konfrontation mit angstbesetzten Stimuli Cortisol ausgeschüttet wird. Alpers und Kollegen [2003] haben bei Patienten mit Spezifischer Phobie (Fahrangst) die Speichelcortisol-Konzentration während der Konfrontation mit der gefürchteten Situation (Fahrt im Auto) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gemessen. Sie stellten einen signifikanten Rückgang der subjektiven Angst bei gleichbleibend hohem Niveau der Cortisol-Ausschüttung fest und schlussfolgerten, dass der Cortisol-Anstieg während der Exposition das Extinktionslernen fördere (messbar in dem Rückgang der selbstberichteten Angst). Der unveränderte Cortisol-Anstieg sei nicht etwa Ausdruck mangelnder Anpassung an die Expositionssituation gewesen (ausbleibender Therapieerfolg), sondern vielmehr die Voraussetzung für den sukzessiven Rückgang der subjektiven Angst und damit den Erfolg der Intervention.

Erste Studien mit Phobie-Patienten haben geprüft, ob sich die positive Wirkung von Glucocorticoiden auf das Extinktionsgedächtnis durch die orale Einnahme von Cortisol vor Beginn der Exposition noch verstärken lässt. So fanden de Quervain und Kollegen [2011] in einer randomisierten kontrollierten Doppelblind-Studie, dass Patienten mit Höhenphobie ($N = 40$) 3–5 Tage nach der letzten von insgesamt 3 Konfrontationssitzungen mithilfe von virtueller Realität im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen signifikant stärkeren Rückgang ihrer phobischen Angst berichteten, wenn sie zuvor Cortisol (20 mg) eingenommen hatten [de Quervain et al., 2011]. Dieser Effekt erwies sich im 1-Monats-FU als stabil und spiegelt Befunde zur Cortisol- bzw. Cortison-Einnahme bei Patienten mit Spinnenphobie ($N = 20$) und Sozialer Phobie ($N = 40$) wider [Soravia et al., 2006].

In Übereinstimmung mit der Hypothese von Otto und Kollegen [2010] weisen erste tierexperimentelle Ergebnisse darauf hin, dass die Gabe von Glucocorticoiden vor der Extinktion nur dann Wirkung zeigt, wenn das emotionale Erregungsniveau hinreichend hoch ist. So stellte sich die gedächtnisfördernde Wirkung von Cor-

ticosteron bei niedriger emotionaler Erregung nur dann ein, wenn die physiologischen Effekte emotionaler Erregung (Anstieg der noradrenergen Aktivierung) pharmakologisch herbeigeführt wurden [Roozendaal et al., 2006]. Die Autoren sehen dies als Beleg für die Annahme, dass Glucocorticoide nur in Kombination mit emotionaler Erregung – sei diese natürlich hervorgerufen oder pharmakologisch induziert – ihre gedächtnisfördernde Wirkung entfalten können.

Die nachhaltige Wirkung der Glucocorticoide als Extinktionsverstärker wird auf ihre doppelte Funktion bei der Konsolidierung neuer Informationen einerseits und beim Abruf bereits gespeicherter Informationen andererseits zurückgeführt [de Quervain et al., 2011]. Während Cortisol die Neubildung inhibitorischer Assoziationen (Extinktionslernen) fördert, hemmt es zugleich die Aktivierung der ursprünglichen, angstassoziierten Gedächtnisspur. Auch hier spricht die Forschung gegen die pauschale Kombination von KVT und Medikation, da Anxiolytika die Effektivität der Exposition herabsetzen, indem sie der natürlichen Cortisol-Ausschüttung entgegenwirken und die emotionale Erregung abdämpfen [Otto et al., 2010]. Aus dieser Befundlage lässt sich das folgende Fazit ziehen: Da KVT bei Angststörungen erste Wahl ist, Anxiolytika aber die Wirksamkeit von Exposition herabsetzen, sollten bei Angststörungen keine Anxiolytika verabreicht werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Die KVT hat sich bei Angststörungen empirisch als die wirksamste Therapieform erwiesen. Erste Befunde stützen die Hypothese, dass die Wirksamkeit der KVT im Wesentlichen auf das Therapieelement der Exposition zurückzuführen ist und die Exposition auf dem Lernprinzip der Extinktion beruht. Anwendungsformen wie die massierte oder die variierte Exposition setzen Lern- und Gedächtnisstrategien ein, um das Extinktionslernen während der Exposition zu stützen und das Extinktionsgedächtnis langfristig zu stabilisieren. Kognitive Expositionsverstärker wie D-Cycloserin oder Cortisol unterstützen die neurobiologischen Prozesse des Extinktionslernens und entfalten ihre Wirkung optimal bei oraler Einnahme vor Expositionsbeginn bzw. im Anschluss an erfolgreiche Expositionssitzungen. Im Unterschied zu der gezielten Gabe von DCS oder Cortisol mahnt die Datenlage bei der pauschalen Kombination von Medikation und KVT zur Vorsicht. Bei Panikstörung führten Kombinationsbehandlungen im FU zu einer bedeutsamen Verschlechterung des Behandlungserfolgs [Marks et al., 1993] und zu signifikant mehr Rückfällen [Foa et al., 2002] als KVT, und zwar auch dann, wenn die Medikation nach Therapieen-

de fortgeführt wurde [Otto et al., 1996]. Durch ihre angstlösende Wirkung hebeln Anxiolytika den Wirkmechanismus der Exposition teilweise aus und nehmen damit einem zentralen Element der KVT seine Wirksamkeit. Ein generelles Problem bei Kombinationstherapien ist die Attributionsverschiebung. Durch die anxiolytische Wirkung einerseits und die Fehlattribution eigener Fähigkeiten andererseits wird die Wirksamkeit der Exposition quasi doppelt eingeschränkt.

Jedoch beruhen die zuvor berichteten Strategien zur Steigerung der Wirksamkeit von Exposition noch ganz überwiegend auf tierexperimentellen Analogstudien oder empirischen Studien mit Erwachsenen. Vergleichbare Forschungsarbeiten zum Extinktions-/Expositionslernen bei Kindern und Jugendlichen werden dringend benötigt. Andernfalls würde gerade jene Altersgruppe vom potenziellen Nutzen expositionsverstärkender Strategien ausgeschlossen, in der Angststörungen erstmals auftreten und einen maßgeblichen negativen Einfluss auf die weitere psychische Entwicklung ausüben können. Empirische Befunde weisen darauf hin, dass bei Kindern und Jugendlichen das Alter ein wichtiger Moderator des Therapieerfolgs ist [Mohr und Schneider, 2014]. Während kognitive Interventionen wie das Aufdecken dysfunktionaler Kognitionen, Gedankenexperimente oder Realitätscheck deutliche Ansprüche an den kognitiven Entwicklungsstand des Kindes stellen und damit jüngere Altersgruppen ausschließen, ist das Extinktionslernen ein basales (alters- und spezieübergreifendes) Lernprinzip, das bereits bei Säuglingen beobachtet werden kann [z.B. Siqueland, 1968]. Damit bietet sich Exposition für therapeutische Interventionen bereits bei kleineren Kindern an. Dies ist umso wichtiger, da einige Angststörungen bereits früh im Kindesalter beginnen und altersangemessene Interventionen für diese junge Patientengruppe bislang nicht verfügbar sind [Mohr und Schneider, 2014].

Um zu prüfen, ob expositionsverstärkende Strategien für den breiten klinischen Einsatz geeignet sind, werden randomisierte kontrollierte Effektivitäts- und Effizienzstudien an größeren Patientenstichproben und unterschiedlichen Altersgruppen benötigt. Vorbehalte gegenüber der Exposition, z.B. dass diese die therapeutische Beziehung belastet und zu Therapieabbrüchen führe, haben sich empirisch nicht bestätigen lassen [z.B. Kendall et al., 2009], stellen aber ein ernstzunehmendes Hindernis für die breite Implementierung expositionstherapeutischer Interventionen in der klinischen Praxis dar.

Disclosure Statement

Die Autorinnen erklären hiermit, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf das vorliegende Manuskript bestehen.

Literatur

- Alpers GW, Abelson JL, Wilhelm FH, Roth WT: Salivary cortisol response during exposure treatment in driving phobics. *Psychosom Med* 2003;65:679–687.
- Başoğlu M, Marks IM, Kiliç C, et al.: Relationship of panic, anticipatory anxiety, agoraphobia and global improvement in panic disorder with agoraphobia treated with alprazolam and exposure. *Br J Psychiatry* 1994;164:647–652.
- Bouton ME: Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychol Bull* 1993;114:90–99.
- Cain CK, Blouin AM, Barad M: Temporally massed CS presentations generate more fear extinction than spaced presentations. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2003;29:323–333.
- Chorpita BF, Yim LM, Donkervoet JC, et al.: Toward large-scale implementation of empirically supported treatments for children. *Science and Practice* 2002;9:165–190.
- Cover Jones M: A laboratory study of fear: the case of Peter. *Pedagogical Seminary* 1924;31:308–315.
- Craske MG, Kircanski K, Zelikowsky M, et al.: Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther* 2008;46:5–27.
- Craske MG, Treanor M, Conway CC, et al.: Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behav Res Ther* 2014;58:10–23.
- Davis M, Barad M, Otto MW, Southwick S: Combining pharmacotherapy with cognitive behavior therapy: traditional and new approaches. *J Trauma Stress* 2006;19:571–581.
- Davis M, Myers KM: The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction: clinical implications for exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2002;52:998–1007.
- de Quervain DJF, Bentz D, Michael T, et al.: Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:6621–6625.
- Farrell LJ, Waters AM, Boschen MJ, et al.: Difficult-to-treat pediatric obsessive-compulsive disorder: feasibility and preliminary results of a randomized pilot trial of D-cycloserine-augmented behavior therapy. *Depress Anxiety* 2013;30:723–731.
- Fiengenbaum W: Long-term efficacy of ungraded versus graded massed exposure in agoraphobics; in Hand I, Wittchen HU (eds): *Panic and Phobias* 2. Berlin, Springer, 1988, pp 83–88.
- Foa EB, Franklin ME, Moser J: Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002;52:987–997.
- Foa EB, Kozak MJ: Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull* 1986;99:20–35.
- Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, et al.: A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:544–549.
- Hofmann SG, Pollack MH, Otto MW: Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with D-cycloserine. *CNS Drug Rev* 2006;12:208–217.
- Hofmann SG, Sawyer AT, Korte KJ, Smits JA: Is it beneficial to add pharmacotherapy to cognitive-behavioral therapy when treating anxiety disorders? A meta-analytic review. *Int J Cogn Ther* 2009;2:160–175.
- Hofmann SG, Smits JA, Asnaani A, Gutner CA, Otto MW: Cognitive enhancers for anxiety disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;99:275–284.
- Huhn M, Tardy M, Spinelli L, et al.: Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706–715.
- In-Albon T, Schneider S: Psychotherapy of childhood anxiety disorders: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2006;76:15–24.
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al.: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 2014;85:77–87.
- Kendall PC, Comer JS, Marker CD, et al.: In-session exposure tasks and therapeutic alliance across the treatment of childhood anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:517–525.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593–602.
- Kossowsky J, Pfaltz MC, Schneider S, et al.: The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2013;170:768–781.
- Lang AJ, Craske MG: Manipulations of exposure-based therapy to reduce return of fear: a replication. *Behav Res Ther* 2000;38:1–12.
- Ledgerwood L, Richardson R, Cranney J: D-cycloserine and the facilitation of extinction of conditioned fear: consequences for reinstatement. *Behav Neurosci* 2004;118:505–513.
- Lonigan CJ, Elbert JC, Bennett Johnson S: Empirically supported psychosocial interventions for children: an overview. *J Clin Child Psychol* 1998;27:138–145.
- Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, et al.: Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:225–242.
- Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, et al.: Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1993;162:776–787.
- Marshall WL: The effects of variable exposure in flooding therapy. *Behav Ther* 1985;16:117–135.
- Michael T, Zetsche U, Margraf J: Epidemiology of anxiety disorders. *Psychiatry* 2007;6:136–142.
- Mohr C, Schneider S: Intensive treatments for separation anxiety disorder in children and adolescents. *Psychopathology Review* 2014;1:1–7.
- Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF: A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2008;63:1118–1126.
- Otto MW, Basden SL, Leyro TM, et al.: Clinical perspectives on the combination of D-cycloserine and cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *CNS Spectrums* 2007;12:51–56.
- Otto MW, McHugh K, Kantak KM: Combined pharmacotherapy and cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: medication effects, glucocorticoids, and attenuated treatment outcomes. *Clin Psychol Sci Pract* 2010;17:91–103.
- Otto MW, Pollack MH, Sabatino SA: Maintenance of remission following cognitive behavior therapy for panic disorder: possible deleterious effects of concurrent medication treatment. *Behav Ther* 1996;27:473–482.
- Otto MW, Tolin DF, Simon NM, et al.: The efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry* 2009;67:365–370.
- Pflug V, Seehagen S, Schneider S: Nichts Neues seit dem «kleinen Hans» und dem «kleinen Peter»? *Z Kinder Jug-Psych* 2012;40:21–28.
- Ravens-Sieberer U, Wille N, Bettge S, Erhart M: Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2007;50:871–878.
- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al.: Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1136–1144.
- Reynolds S, Wilson C, Austin J, Hooper L: Effects of psychotherapy for anxiety in children and adolescents: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2012;32:251–262.
- Roosendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, McGaugh JL: Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6741–6746.
- Rowe MK, Craske MG: Effects of varied-stimulus exposure training on fear reduction and return of fear. *Behav Res Ther* 1998;36:719–734.
- Ruhmland M, Margraf J: Effektivität psychologischer Therapien von generalisierter Angststörung und sozialer Phobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie* 2001;11:27–40.
- Schneider S, Blatter-Meunier J, Herren C, et al.: Disorder-specific cognitive-behavioral therapy for separation anxiety disorder in young children: a randomized waiting-list-controlled trial. *Psychother Psychosom* 2011;80:206–215.
- Schneider S, Blatter-Meunier J, Herren C, et al.: The efficacy of a family-based cognitive-behavioral treatment for separation anxiety disorder in children aged 8–13: a randomized comparison with a general anxiety program. *J Consult Clin Psychol* 2013;81:932–940.
- Siqueland ER: Reinforcement patterns and extinction in human newborns. *J Exp Child Psychol* 1968;6:431–442.
- Smits JA, Rosenfield D, Otto MW, et al.: D-Cycloserine enhancement of fear extinction is specific to successful exposure sessions: evidence from the treatment of height phobia. *Biol Psychiatry* 2013;73:1054–1058.
- Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, et al.: Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5585–5590.
- Storch EA, Murphy TK, Goodman WK, et al.: A preliminary study of D-cycloserine augmentation of cognitive-behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:1073–1076.
- Tolin DF: Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies?: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010;30:710–720.
- Vansteenwegen D, Vervliet B, Hermans D, et al.: Stronger renewal in human fear conditioning when tested with an acquisition retrieval cue than with an extinction retrieval cue. *Behav Res Ther* 2006;44:1717–1725.
- Walkup JT, Albano AM, Piacentini, et al.: Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753–2766.