

Hyperventilations- syndrom Adieu

Hyperventilationssyndrom oder Panikstörung – nicht nur ein semantisches Problem

R. Speich^a, S. Büchi^b

Einführung

Als Hyperventilation wird eine im Verhältnis zur Produktion von Kohlendioxid inadäquat gesteigerte Atmung bezeichnet. Sie führt zu einer Verminderung des Partialdrucks von Kohlendioxid im arteriellen Blut (P_aCO₂) mit respiratorischer Alkalose und geht mit einer Vielfalt von Symptomen einher [1]. In der Vergangenheit wurden Begriffe wie Da-Costa- oder Effort-Syndrom, Soldier's Heart und neurozirkulatorische Asthenie in unterschiedlichem Ausmass mit der Hyperventilation assoziiert [2, 3]. Der Begriff «*Hyperventilationssyndrom*» wurde erstmals 1938 von Kerr et al. zur Beschreibung von

Patienten/-innen mit chronischen Symptomen bei Hypokapnie verwendet [4]. In der Folge konzentrierten sich viele Autoren auf die Erforschung der Pathophysiologie der Hyperventilation und interpretierten die vielen, meist uncharakteristischen Symptome als Folge von Hypokapnie und respiratorischer Alkalose [5, 6]. Im Vordergrund standen vor allem die neuronale Übererregbarkeit (Parästhesien, Krämpfe, Tetanie), welche wahrscheinlich durch einen Abfall des Serumphosphates infolge insulinbedingter Verschiebung in das intrazelluläre Kompartement (und nicht, wie auch heute noch vielfach behauptet, durch Veränderungen des ionisierten Serumkalziums) zustande kommt [1, 6], sowie die Vasokonstriktion, welche sich kutan mit Kälte und Blauweissverfärbung, kardial mit ST-T-Streckenveränderungen und Angina-pectoris-ähnlichen Schmerzen, und zerebral mit Schwindel, Sehstörungen und Synkopen manifestieren kann.

Obwohl bereits Kerr et al. [4] in ihrem sehr differenzierten Modell der Hyperventilation auf die zentrale Bedeutung der Angst bei der Entstehung der einzelnen Symptome und Befunde hingewiesen hatten (Abb. 1), wurde die Wechselwirkung Angst und Hyperventilation erst seit den 70er Jahren eingehend diskutiert. Während die meisten Autoren von einer dem «Hyperventilationssyndrom» zu Grunde liegenden emotionalen Komponente ausgingen [7], betrachteten es einige als eine von psychiatrischen Affektionen unabhängige Erkrankung. Sie argumentierten, es sei unfair, den Patienten/-innen emotionale Probleme zuzuschreiben und sie als «Neurotiker/innen» zu stigmatisieren [8]. Zur gleichen Zeit fokussierte sich das Interesse psychologisch orientierter Kliniker/innen und Forscher/innen zunehmend auf eine Gruppe von Krankheitsbildern, die heute als Panikstörung bezeichnet werden. Obwohl bereits vor über 100 Jahren präzise psychiatrische Beschreibungen von akuten Angstzuständen vorliegen, wurde die Panikstörung erst 1980 als offizielle Diagnose des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III beziehungsweise DSM-IV [9] mit dem entsprechenden Korrelat im ICD-10 im deutschen Sprachraum [10] aufgenommen. Die psychiatrische Klassifikation dieser Störungen wurde angeregt durch D. F. Kleins Beschreibung der spontanen, plötzlichen und ungewöhnlich schweren Angstattacke mit Erreichung eines Gipfels innert Minuten und dem gleichzeitigen Auftreten eines breiten Spektrums von körperlichen Beschwerden. Ursprünglich als Angstneurose bezeichnet, erhielt das Krankheitsbild schliesslich die Bezeichnung Panikstörung oder «episodisch paroxysmale Angst» in Abgrenzung zur generalisierten Angststörung. Bei letzterer sind die Angstsymptome in der Regel milder und weniger fluktu-

^a Medizinische Klinik A, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
^b Abteilung für Psychosoziale Medizin, Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Rudolf Speich
 Departement Innere Medizin
 Universitätsspital
 CH-8091 Zürich

klinspr@usz.unizh.ch

Tabelle 1. ICD-10-Kriterien für Panikattacke beziehungsweise Panikstörung im Vergleich zum «Hyperventilationssyndrom».

Eine Panikattacke ist definiert durch eine umschriebene Periode von Angst oder Unbehagen verbunden mit abruptem Auftreten und Peak innerhalb weniger Minuten von mindestens vier der untenstehenden Symptome. Eine Panikstörung ist definiert durch das wiederholte Auftreten von Panikattacken.

Panikattacke	«Hyperventilationssyndrom»	
	Häufig erwähnte Symptome	Nijmegen-Score
Herzklopfen, Herzrasen	Herzklopfen, Herzrasen	Palpitationen
Schwitzen	Schwitzen	Schwitzen
Zittern	Zittern	
Mundtrockenheit		
Atemnot	Atemnot	Atemnot
Beklemmungsgefühl	Erstickungsgefühl	Thorakales Engegefühl
Thoraxschmerzen	Thoraxschmerzen	Thoraxschmerzen
Nausea, Abdominalbeschwerden	Blähungen, trockener Mund	Abdominale Blähungen
Schwindel, Benommenheit	Schwindel, Synkope	Schwindel
Derealisation, Depersonalisation	Derealisation, Depersonalisation	Verwirrungsgefühl
Angst vor Kontrollverlust		
Angst zu sterben		Angstgefühl
Frösteln, Hitzegefühle	Kältegefühle	Kalte Hände oder Füsse
Parästhesien	Parästhesien	Kribbeln in den Fingern

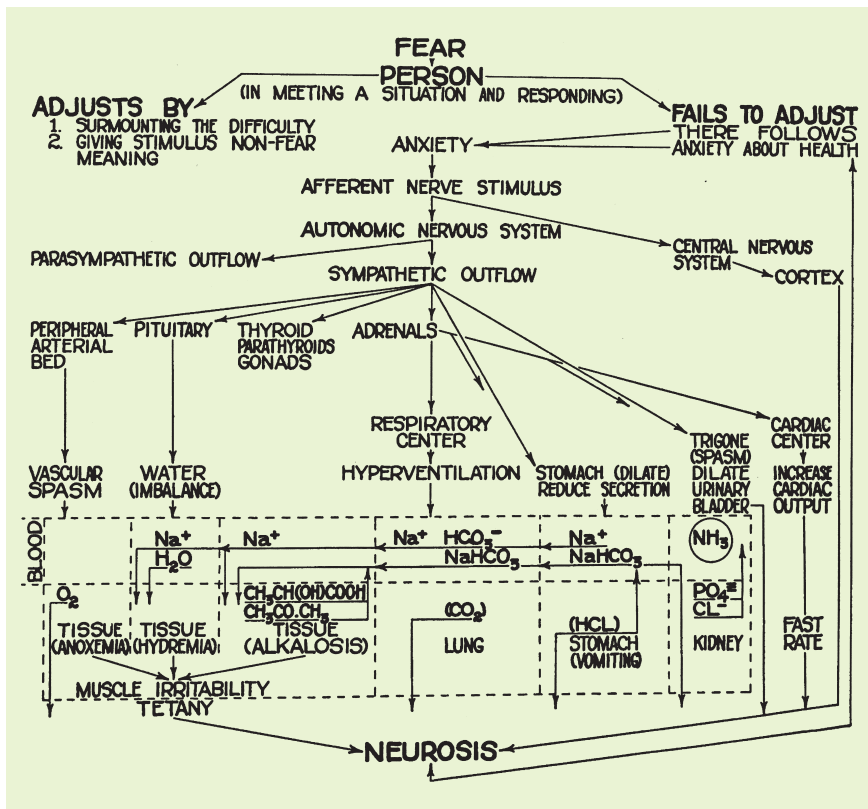


Abbildung 1. Skizze der komplexen Interaktion von Panik und Hyperventilation aus der Originalarbeit von W. J. Kerr [4], der als Erstbeschreiber des «Hyperventilationssyndroms» kolportiert wird. Einmal mehr zeigt sich, dass in der Medizin vieles bereits einmal gedacht wurde.

ierend. Zudem zeigte sich in biologischen Untersuchungen bei Panikstörungen im Gegensatz zu generalisierten Angststörungen ein gutes Ansprechen auf Trimipramin. Eine Panikattacke manifestiert sich typischerweise mit akuten, unerklärlichen Angstgefühlen, die ihr Maximum innert 10 Minuten erreichen, ohne dass in der Regel ein auslösendes Moment erkennbar ist. Gemäss der diagnostischen Kriterien im ICD-10 werden die einzelnen Panikattacken von mindestens vier aus einer Liste von 14 somatischen Symptomen begleitet (Tab. 1). Solche einmalig auftretende Angstattacken sind harmlos und kommen mit 10–15% Lebensprävalenz auch häufig vor. Bei wiederholtem Auftreten von Panikattacken wird nach ICD-10 eine sogenannte Panikstörung diagnostiziert, welche eine Lebensprävalenz von 2–4% aufweist [11]. Panikstörungen zeigen oft chronische Verläufe mit schwerwiegenden Folgeproblemen wie Depression, Medikamenten- sowie Alkoholabusus. Besonders häufig findet sich zudem ein Vermeidungsverhalten (Agoraphobie). Grössere Menschenmengen, öffentliche Plätze, das Alleinreisen beziehungsweise Reisen mit

grösserer Entfernung von zu Hause werden aus Angst, eine erneute Panikattacke auslösen zu können, gemieden. Dabei ergeben sich für die Entwicklung in Beruf, Familie und Freundeskreis grösste Probleme [12]. Panikstörungen führen zu einer hohen Zahl an Arztvisiten und es ist daher nicht erstaunlich, dass die davon Betroffenen zu den 10% der Patienten/-innen mit dem höchsten Konsum an medizinischen Leistungen gehören [13]. Aus grossen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass in über der Hälfte der Patienten/-innen mit Panikstörung die Diagnose primär nicht korrekt gestellt wird [14].

Klinische Diagnose

Die diagnostischen Kriterien für die Panikattacken und Panikstörungen sind im DSM-IV beziehungsweise ICD-10 genau definiert (Tab. 1). Dem gegenüber gibt es keine akzeptierten Kriterien für die Diagnose des «Hyperventilationssyndroms» [7]. In den meisten Publikationen wird es auf Grund der Anamnese definiert [15–17], da die Patienten/-innen selten während einer akuten Attacke beobachtet werden können. Die Liste der möglichen Symptome ist lang und umfasst rund 40 Arten von Beschwerden. Es wurde deshalb versucht, das «Syndrom» mittels standardisierter Fragebogen genauer einzugrenzen. Der bekannteste ist der Nijmegen-Score [17]. Dabei werden 16 Symptome gewichtet (1= «selten» bis 4= «sehr häufig») und beim Vorliegen von mindestens 24 Punkten (Maximum 64 Punkte) ein «Hyperventilationssyndrom» diagnostiziert. In der Originalarbeit wurden als Studienpopulation «Patienten/-innen mit Diagnose eines Hyperventilationssyndroms diagnostiziert auf Grund des Beschwerdebildes durch den zuweisenden Arzt» eingeschlossen [16]. Dieses Vorgehen ist offensichtlich problematisch. Obwohl nur wenige der Symptome die Atmung betreffen, impliziert der Begriff «Hyperventilationssyndrom» eine vorwiegend respiratorische pathophysiologische Grundlage. Eine Studie an 250 Patientinnen und Patienten mit «Hyperventilationssyndrom» fand in 25% kardiovaskuläre, in 23% neurologische und in nur 6% vorwiegend respiratorische Symptome [18]. Über Dauer, Häufigkeit und Intensität der Attacken werden oft keine Angaben gemacht. Insbesondere findet man nur spärliche Beschreibungen der kognitiven und affektiven Störungen der Patienten/-innen. Obwohl in einer Umfrage 47 von 49 Experten die Angst als wesentlichen Bestandteil des «Hyperventilationssyndroms» bezeichneten [7], bleibt bei den meisten Studien im wesentlichen unklar, ob es auch bei der Abwesenheit von subjektiver Angst diagnostiziert werden darf.

Anlässlich einer Konferenz in Southampton, England, versuchten Experten 1984 zu einem Konsens bezüglich der Definition der Symptomatologie und der diagnostischen Kriterien eines «Hyperventilationssyndroms» zu kommen, was aber misslang [7]. Diese bis heute fehlenden eindeutigen Kriterien für eine klinische Diagnose des «Hyperventilationssyndroms» machen einen Vergleich mit den Panikstörungen schwierig. Die einzelnen Autoren sind sich uneinig, ob die Diagnose des «Hyperventilationssyndroms» ausschliesslich auf Grund der Symptomatik erfolgen darf, wobei es bis heute keine pathognomonischen Symptome beziehungsweise eine Gruppe von Symptomen gibt, die dieses Syndrom definieren. Mitunter besteht aber eine praktisch vollständige Überlappung der beschriebenen Symptome mit denjenigen der Panikstörung (Tab. 1).

Einige Autoren meinen, dass zusätzlich zur Klinik physiologische Parameter zur Diagnosestellung eines «Hyperventilationssyndroms» notwendig sind [19]. Bis heute war die Suche nach einem definitiven Test jedoch unergiebig. Messungen des arteriellen oder endexpiratorischen P_aCO_2 [17] und verschiedene andere Variablen der Blutgase oder Serumelektrolyte haben sich als nicht spezifisch für das «Hyperventilationssyndrom» erwiesen. Die fehlenden klinischen Standards stehen im Kontrast zur Auffassung vieler Autoren, welche die Pathophysiologie des «Hyperventilationssyndroms» für gut verstanden halten. Dass die physiologischen Bedingungen von Hypokapnie und respiratorischer Alkalose für die breite Palette von Symptomen verantwortlich sein sollen, befriedigt wohl das Kausalitätsbedürfnis der Autoren, macht jedoch wenig Sinn angesichts der Tatsache, dass gesunde Versuchspersonen bei denselben physiologischen Bedingungen keine oder nur geringe Symptome beklagen. Zudem werden solche pathophysiologischen Vorstellungen desillusioniert durch die gut studierte Tatsache, dass Panikattacken beziehungsweise Symptome assoziiert mit Hyperventilation auch durch die Infusion von Laktat, das eine metabolische Alkalose und kompensatorische Hypoventilation erzeugt, sowie die Inhalation von Kohlendioxid, d.h. eine Hyperkapnie, ausgelöst werden können [20, 21].

Viele Autoren verlangen für die Diagnose einen *Hyperventilationsprovokationstest* [3, 17]. Dabei werden die Patienten/-innen aufgefordert, so lange tief und rasch zu atmen, bis Symptome auftreten. Die Bedingungen für diesen Test, wie z.B. Anzahl der Atemzüge bzw. Dauer der Hyperventilation, sind aber nicht standardisiert. Ebenso fehlen verbindliche Richtlinien für dessen Interpretation. Häufig wird auf den oben erwähnten Nijmegen-Fragebogen verwiesen, bei dem anhand von 16 Fragen eine quantitative Erfassung der Symptome versucht

wird [17]. Empfindet die Patientin oder der Patient mindestens zwei der im Alltag ebenfalls auftretenden Symptome, wird der Test als positiv bezeichnet. Selbst bei standardisierter Durchführung des Hyperventilationsprovokationstests ist seine Reproduzierbarkeit beim gleichen Individuum sehr schlecht [22]. Der Hyperventilationsprovokationstest wurde ursprünglich als therapeutische Option eingeführt, um den Patienten/-innen den Zusammenhang ihrer Symptome mit der Hyperventilation zu demonstrieren und sie damit zu beruhigen [6].

Die Hornsveld-Studien

Die holländische Forscherin Hellen Hornsveld und ihr Team untersuchten die Validität des Konzepts des «Hyperventilationssyndroms». Es impliziert erstens eine gewisse Anzahl von Symptomen assoziiert mit Hyperventilation im täglichen Leben, zweitens den Nachweis einer signifikanten Hyperventilation und drittens eine kausale Beziehung zwischen Hyperventilation und den entsprechenden Symptomen. Das Konzept eines «Hyperventilationssyndroms» sollte alle diese drei Komponenten beinhalten.

In einer ersten Studie wurden 23 Patienten/-innen mit klinischem Verdacht auf ein «Hyperventilationssyndrom» einem Hyperventilationsprovokationstest (Abfall des endexpiratorischen pCO_2 von 39 auf 16 mm Hg) und einem unspezifischen mentalen Stresstest ohne Beeinflussung des endexpiratorischen pCO_2 ausgesetzt [24]. Beim Hyperventilationsprovokationstest war die Anzahl der registrierten Symptome insgesamt etwas höher als beim mentalen Stresstest. Betrachtete man jedoch das Auftreten von mindestens vier Symptomen als diagnostisch für ein «Hyperventilationssyndrom», zeigten in beiden Versuchsanordnungen je 70% der Patienten/-innen ein positives Resultat. Somit konnte der Hyperventilationsprovokationstest nur bei den drei der 16 Fälle mit positivem Resultat (19%) als «richtig positiv» beurteilt werden, bei denen der mentale Stresstest gleichzeitig negativ ausgefallen war. Die Arbeit lässt also den Schluss zu, dass die Rolle der Hyperventilation bei der Entstehung der Symptome des «Hyperventilationssyndroms» erheblich überschätzt wird. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen bereits Roll et al. in älteren Studien, bei denen Patienten/-innen mit akutem Thoraxschmerz ohne organisches Substrat in 44% der Fälle ein Auftreten der Symptome nach Hyperventilation, aber auch in 38% nach mentalem Stress ohne Hyperventilation verzeichneten [25, 26].

In einer zweiten, grösseren Studie untersuchten Hornsveld et al. 115 Patienten/-innen mit

Verdacht auf ein «Hyperventilationssyndrom» auf Grund des häufigen Auftretens von mindestens vier Symptomen aus einem Hyperventilationsfragebogen, und verglichen sie mit 40 beschwerdefreien Kontrollpersonen von vergleichbarem Alter und Geschlecht [27]. Die Teilnehmenden wurden gebeten, zweimal einen Hyperventilationsprovokationstest durchführen zu lassen, wobei sie nicht wussten, dass einer der Tests ein Placebotest sein würde. Der Hyperventilationsprovokationstest beinhaltete eine dreiminütige Hyperventilation mit einem Abfall des endexpiratorischen PCO_2 um mindestens der Hälfte des Ausgangswertes. Beim Placebotest wurde das PCO_2 durch kontrollierte Zugabe von CO_2 konstant, d.h. isokapnisch gehalten.

Die Patienten/-innen mit Verdacht auf «Hyperventilationssyndrom» verspürten in 74% der Hyperventilationsprovokationstests ihre bekannten Symptome, aber auch in 67% der Placebotests. Die entsprechenden Zahlen für die Kontrollpersonen waren 12% bzw. 15%. Von den 85 Patienten/-innen, bei denen auf Grund des Hyperventilationsprovokationstestes ein «Hyperventilationssyndrom» diagnostiziert worden wäre, war der Test nur in einem Drittel richtig positiv, d.h. positiver Hyperventilationstest und negativer Placebotest. In zwei Drittel der Fällen musste der Test als falsch positiv beurteilt werden. Zudem ergaben weitere Messgrößen, die bei Provokationstests für die Diagnose eines «Hyperventilationssyndroms» herangezogen werden, wie endexpiratorisches PCO_2 und Erholungszeit desselben nach Hyperventilation, keinen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen von Patienten/-innen und Kontrollpersonen.

Sehr aufschlussreich war der zweite Teil der Studie, bei dem 30 Patienten/-innen (15 mit richtig positivem und 15 mit falsch positivem Hyperventilationsprovokationstest) einer kontinuierlichen ambulanten transkutanen PCO_2 -Messung unterzogen wurden. Bei 15 Patienten/-innen konnten 22 Anfälle mit ursprünglich dem «Hyperventilationssyndrom» zugeschriebenen Symptomen registriert werden. In nur sieben der Episoden überschritt die grösste Änderung des PCO_2 während der Symptome die grössten registrierten spontanen Fluktuationen, wobei die Änderungen sich bei den Patienten/-innen mit richtig positiven Befunden im Hyperventilationsprovokationstest von denjenigen mit falsch positiven Resultaten nicht unterschieden. Selbst in diesen Situationen konnte gezeigt werden, dass der Abfall des transkutan gemessenen PCO_2 erst *nach* Beginn der Symptome eintrat. Somit konnte keine Episode eines «Hyperventilationssyndroms» registriert werden, bei der eine Hyperventilation auch nur im Geringsten zur Symptomatik beitrug.

Fazit

Auf Grund der vorliegenden Daten sind wir der Meinung, dass der Begriff «Hyperventilationssyndrom» als diagnostische Entität nicht mehr benützt werden sollte [28]. Die der Hyperventilation zugeschriebenen Symptome überlappen grösstenteils mit denjenigen der Panikstörung (Tab. 1). Während letztere mittlerweile durch international anerkannte Kriterien exakt definiert ist [29], gelang es bis heute nicht, das «Hyperventilationssyndrom» befriedigend zu umschreiben. Auf Grund mehrerer Untersuchungen ist davon auszugehen, dass mentaler Stress auch ohne Hyperventilation praktisch dieselben Symptome wie eine Hyperventilation auslösen kann. Obwohl in den meisten Untersuchungen über das «Hyperventilationssyndrom» nicht implizit erwähnt, sind sich die meisten Autoren einig, dass Angst eine Grundvoraussetzung für das Auftreten und somit die Diagnose eines «Hyperventilationssyndroms» darstellt [7]. Nachdem bereits der Erstbeschreiber W. J. Kerr 1937 [4] die Angst als auslösenden Faktor der Hyperventilation eindrücklich festgehalten hat (Abb. 1), haben die Studien von Hornsveid et al. [24, 27] bewiesen, dass die Hyperventilation nicht der auslösende Faktor, sondern allenfalls die Folge der bisher dem «Hyperventilationssyndrom» zugeschriebenen Symptome ist. Wir sind deshalb der Meinung, dass die Abgrenzung «Hyperventila-

Tabelle 2. Physiologische und organische Ursachen der Hyperventilation.

Fieber
Höhe
Schwangerschaft
Schmerzen
Sepsis
Ketoazidose
Niereninsuffizienz
Leberzirrhose
Intoxikationen
Alkoholentzug
Asthma bronchiale
Stimmbanddysfunktion
Lungenembolie
Pulmonale Hypertonie
Infiltrative Lungenerkrankungen
Linksherzinsuffizienz
Rhythmusstörungen
Zentralnervöse Affektionen
Epilepsien
Myopathien

tionssyndrom» und Panikstörung nicht nur von semantischer Bedeutung ist, sondern dass, auf Grund der fehlenden diagnostischen Kriterien für ersteres und der international gültigen Richtlinien für letzteres, bei Patienten/-innen mit den beschriebenen Symptomen eine Panikstörung diagnostiziert werden sollte. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass eine echte Hyperventilation im Rahmen einer Panikattacke ein eher seltenes Ereignis ist. Obwohl eine Hypokapnie unter Laborbedingungen bei spontanen Panikattacken demonstriert werden konnte [30], fanden Hibbert und Pilsbury einen Abfall des transkutan gemessenen PCO_2 von mehr als 1 kPa während einer Panikattacke in weniger als der Hälfte ihrer Patienten/-innen mit Panikstörung [31]. Garssen et al. konnten sogar nur bei einer von 24 dokumentierten Panikattacken einen Abfall des PCO_2 nachweisen [32].

Wir erhoffen uns durch die definitive Verabschiedung des Begriffes «Hyperventilationssyndrom» beziehungsweise dessen Überführung in das Konzept der Panikstörung eine Verbesserung von Diagnostik und Therapie. Bei der Diagnostik sind insbesondere eine Anamnese von ähnlichen Symptomen beziehungsweise frühere medizinische Abklärungen und deren Resultate zu beachten. Die meisten Patienten/-innen mit Panikstörungen wurden schon in medizinischen Notfallstationen wiederholt erfolglos abgeklärt. Dabei müssen vor allem auch *organische Ursachen* für die entsprechenden Symptome berücksichtigt werden (Tab. 2). Anschliessend sollte jeder Patient mit akuten körperlichen Angstsymptomen, wie Hyperventilation, Tachykardie, Atemnot, Schwitzen, Zittern und so weiter, nach Ausschluss organischer Ursachen gründlich bezüglich seiner

psychischen Verfassung exploriert werden. Aktuelle Belastungen in Familie und Beruf, Symptome der Depression, der aktuelle Suchtmittelkonsum sowie das Sozialverhalten müssen aktiv erfragt werden.

Aufgrund dieser Diagnostik kann folgender Therapie-Algorithmus [33, 34] angewandt werden: Bei der erstmalig und isoliert aufgetretenen Panikattacke sollte der Patient im Sinne einer Psychoedukation über seine Störung informiert werden. Dazu besteht sehr gutes und hilfreiches Informationsmaterial [35], das den Patienten/-innen erklärt und mitgegeben werden kann. Wird eine *Panikstörung ohne schwerwiegende Komorbidität* diagnostiziert, kann eine medikamentöse Therapie durch den Hausarzt eingeleitet werden. Bei Vorliegen einer *Panikstörung mit sekundären Folgeproblemen* wie Depression, Sucht und Agoraphobie sollte baldmöglichst eine Überweisung an einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie vorgenommen werden.

Zusammenfassend handelt es sich bei der Benennung und Zuordnung von akuten körperlichen Angstsymptomen keineswegs um eine sophistische Spitzfindigkeit. Die Diagnose eines «Hyperventilationssyndromes» und dessen Therapie mit der Papiersackmethode gelten heute als obsolet. Die korrekte Diagnose einer Panikstörung sowie die Erfassung der Komorbidität sind die entscheidenden Grundlagen für eine differenzierte und rationale Therapie dieser häufigen Störungen.

Die Autoren danken Claus Buddeberg, Erich W. Russi und Franco Salomon für die kritische Durchsicht und Frau Helena Boeschstein-Manner für die redaktionelle Überarbeitung des Manuskripts.

Literatur

- Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest* 1996;109:516-34.
- Bass C. Unexplained chest pain and breathlessness. *Med Clin North Am* 1991;75:1157-73.
- Tavel ME. Hyperventilation syndrome – hiding behind pseudonyms? *Chest* 1990;97:1285-8.
- Kerr WJ, Dalton JW, Gliebe PA. Some physical phenomena associated with the anxiety states and their relation to hyperventilation. *Ann Intern Med* 1937;11:961-92.
- Ames F. The hyperventilation syndrome. *J Ment Sci* 1955;101:466-525.
- Magarian GJ. Hyperventilation syndromes: infrequently recognized common expressions of anxiety and stress. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:219-36.
- Lewis RA, Howell JB. Definition of the hyperventilation syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:201-5.
- Lum LC. Hyperventilation: the tip and the iceberg. *J Psychosom Res* 1975;19:375-83.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC. 1994.
- WHO. *Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F)*, Klinisch-diagnostische Leitlinien, WHO. Hrsg. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Verlag Hans Huber, Bern. 1991.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
- Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:600-7.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Lipscomb P, Russo J, Wagner E, et al. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12:355-62.
- Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;38-43.
- Grossman P, de Swart JC. Diagnosis of hyperventilation syndrome on the basis of reported complaints. *J Psychosom Res* 1984;28:97-104.

- 16 van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985;29:199-206.
- 17 Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Diagnostic tests of hyperventilation syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:393-9.
- 18 Stoop A, de Boo T, Lemmens W, Folgering H. Hyperventilation syndrome: measurement of objective symptoms and subjective complaints. *Respiration* 1986;49:37-44.
- 19 Gardner WN, Meah MS, Bass C. Controlled study of respiratory responses during prolonged measurement in patients with chronic hyperventilation. *Lancet* 1986;2:826-30.
- 20 Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1149-57.
- 21 Pitts FN, McClure JN. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967;277:1329-36.
- 22 Lindsay S, Saqi S, Bass C. The test-retest reliability of the hyperventilation provocation test. *J Psychosom Res* 1991;35:155-62.
- 23 Bass C, Chambers JB, Gardner WN. Hyperventilation provocation in patients with chest pain and a negative treadmill exercise test. *J Psychosom Res* 1991;35:83-9.
- 24 Hornsveld H, Garssen B, Dop MF, van Spiegel P. Symptom reporting during voluntary hyperventilation and mental load: implications for diagnosing hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1990;34:687-97.
- 25 Roll M, Perski A, Theorell T. Acute chest pain without obvious organic cause before the age of 40. Respiratory and circulatory response to mental stress. *Acta Med Scand* 1988;224:237-43.
- 26 Roll M, Zetterquist S. Acute chest pain without obvious organic cause before the age of 40 years: response to forced hyperventilation. *J Intern Med* 1990;228:223-7.
- 27 Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PI, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet* 1996;348:154-8.
- 28 Bass C. Hyperventilation syndrome: a chimera? *J Psychosom Res* 1997;42:421-6.
- 29 Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Kradin RL. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:6-17.
- 30 Salkovskis PM, Warwick HM, Clark DM, Wessels DJ. A demonstration of acute hyperventilation during naturally occurring panic attacks. *Behav Res Ther* 1986;24:91-4.
- 31 Hibbert GA, Pilsbury D. Hyperventilation: is it a cause of panic attack? *Br J Psychiatry* 1989;155:805-9.
- 32 Garssen B, Buikhuisen M, van Dyck R. Hyperventilation and panic attacks. *Am J Psychiatry* 1996;153:513-8.
- 33 Büchi S. Die Therapie von Angsterkrankungen in der hausärztlichen Praxis. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 1998;87:735-9.
- 34 Frommberger U, Angenendt J, Berger M. Die Behandlung von Panikstörung und Agoraphobien. *Nervenarzt* 1995;66:173-86.
- 35 Wittchen HU. Hexal Ratgeber Angst: Angsterkrankungen, Behandlungsmöglichkeiten. Karger, Basel 1995.