

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Neuronale Mechanismen der Angstreduktion  
durch Expositionstherapie – eine fMRT-  
basierte Studie bei Agoraphobie-Patienten  
mit und ohne Panikstörung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl. Wirt.-Inform. Kolja Thierfelder

aus Bremen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Andreas Ströhle
2. Prof. Dr. med. Borwin Bandelow
3. Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Datum der Promotion: 5. Juni 2011

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Numerische Analogskala zur Angabe der subjektiv empfundenen Angst .....	28
<b>Abb. 2:</b>	Platzierung der SCL-Elektroden (blau) auf der Fußsohle der Versuchsteilnehmer ....	30
<b>Abb. 3:</b>	fMRT-Design.....	35
<b>Abb. 4:</b>	Projektion der eingesetzten kortikalen und subkortikalen Masken auf das MNI152_T1-Standardhirn (MNI-Koordinaten $x = 0$ , $y = 24$ , $z = -15$ ).....	43
<b>Abb. 5:</b>	Mittlerer Angstwert der Patienten während der fMRT-begleiteten Exposition im Zeitverlauf (5-Min-Sessions 1-10; MW $\pm$ SA).....	51
<b>Abb. 6:</b>	Mittlere Herzrate der Patienten während der fMRT-begleiteten Exposition im Zeitverlauf (5-Min-Sessions 1-10; MW $\pm$ SA).....	52
<b>Abb. 7:</b>	Neuronaler Cluster C1 mit signifikant negativer Korrelation zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes .....	56
<b>Abb. 8:</b>	Neuronaler Cluster C2 mit signifikant negativer Korrelation zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes .....	57
<b>Abb. 9:</b>	Neuronaler Cluster C3 mit signifikant negativer Korrelation zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes.....	58
<b>Abb. 10:</b>	Neuronaler Cluster C4 mit negativer Korrelation (Trend) zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes .....	59
<b>Abb. 11:</b>	Neuronaler Cluster C5 mit positiver Korrelation (Trend) zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe der Herzrate .....	64

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Diagnostische Leitlinien der Panikstörung (F41.0) nach ICD-10.....	2
<b>Tab. 2:</b>	Symptome einer Panikattacke nach ICD-10 .....	3
<b>Tab. 3:</b>	Diagnostische Leitlinien der Agoraphobie (F40.0) nach ICD-10 .....	5
<b>Tab. 4:</b>	Exzitatorische und inhibitorische neuronale Areale der Angst .....	19
<b>Tab. 5:</b>	Ein- und Ausschlusskriterien für die Stichprobe.....	26
<b>Tab. 6:</b>	Therapeutische Interventionen während der Expositionstherapie .....	36
<b>Tab. 7:</b>	Eingesetzte Harvard-Oxford-ROI-Masken .....	44
<b>Tab. 8:</b>	Beschreibung der Stichprobe durch nominalskalierte Merkmale .....	49
<b>Tab. 9:</b>	Beschreibung der Stichprobe durch kardinal- und ordinalskalierte Merkmale .....	50
<b>Tab. 10:</b>	ROI-Analysen <i>negativer</i> Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe des Angstwertes (Hypothese H1a). .....	54
<b>Tab. 11:</b>	ROI-Analysen <i>positiver</i> Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe des Angstwertes (Hypothese H2a) .....	60
<b>Tab. 12:</b>	ROI-Analysen <i>negativer</i> Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe der Herzrate (Hypothese H1b) .....	61
<b>Tab. 13:</b>	ROI-Analysen <i>positiver</i> Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe der Herzrate (Hypothese H2b) .....	63
<b>Tab. 14:</b>	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen 30-Sek-HR und Angstwert.....	65
<b>Tab. 15:</b>	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen 30-Sek-SCL und Angstwert .....	65
<b>Tab. 16:</b>	Neuronale Cluster mit signifikant ( $p_{(FWE)} < 0.05$ ) negativer bzw. positiver Korrelation zwischen Prädiktor und neuronaler Aktivität .....	69

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ALM	Allgemeines Lineares Modell
AMY	Amygdala
BA	Brodman-Areal
CCK-4	Cholezystokinin-Tetrapeptid
CCM	Charité Campus Mitte
CGI	Clinical Global Impression Score
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
dIPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDA	Elektrodermale Aktivität
EKG	Elektrokardiographie
EPI	Echo Planar Imaging
FACT	FSL Artifact Correction Tool
FDG	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose
FMC	Frontaler medialer Kortex
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
FSL	FMRIB Software Library
FWE	Family wise Error Rate
FWHM	Full Width at Half Maximum
GABA	γ-Aminobuttersäure
HIP	Hippocampus
HRF	Hemodynamic Response Function
ICD	International Classification of Diseases
iIPFC	Infralimbischer präfrontaler Kortex
INS	Insulärer Kortex
kVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MAO	Monoaminoxidase
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MNI	Montreal Neurological Institute

---

mPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
$\mu$ S	Mikrosiemens
NAS	Numerische Analogskala
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
$p_{(FWE)}$	Family wise error corrected p
plPFC	Prälimbischer präfrontaler Kortex
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
rACC	Rostraler anteriorer cingulärer Kortex
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
RFT	Random Field Theory
ROI	Region of Interest
SA	Standardabweichung
SCL	Skin Conductance Level
SCR	Skin Conductance Response
SFG	Gyrus frontalis superior
sgACC	Subgenualer anteriorer cingulärer Kortex
SVC	Small Volume Correction
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Agoraphobie und Panikstörung</b>	<b>1</b>
1.1.1	Einordnung, Definition und diagnostische Kriterien	1
1.1.2	Epidemiologie und Verlauf	5
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	6
1.1.4	Therapie	8
1.2	<b>Forschungsstand der funktionellen Bildgebung bei Angsterkrankungen</b>	<b>10</b>
1.2.1	Untersuchungen akuter Panikattacken durch funktionelle Bildgebung	10
1.2.2	Weitere Studien zu Agoraphobie und Panikstörung durch funktionelle Bildgebung	12
1.3	<b>Forschungsstand zur Wirkungsweise der Expositionstherapie bei phobischen Erkrankungen</b>	<b>13</b>
1.3.1	Extinktion als neuronale Grundlage der Expositionstherapie	13
1.3.2	Untersuchung der Wirkungsweise von Expositionstherapie mittels funktioneller Bildgebung	16
1.3.3	Modell zur Wirkungsweise der Expositionstherapie	19
1.4	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>23</b>
2.1	<b>Studiendesign und Zielkriterien</b>	<b>23</b>
2.2	<b>Versuchspersonen</b>	<b>24</b>
2.3	<b>Psychologisch-diagnostische Instrumente</b>	<b>27</b>
2.3.1	Instrumente zur Beschreibung der Stichprobe	27
2.3.2	Numerische Analogskala zur Erfassung der subjektiv empfundenen Angst	27
2.3.3	Pulsoxymetrie und elektrodermale Aktivität zur Beurteilung der vegetativen Erregung	29
2.4	<b>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</b>	<b>30</b>
2.4.1	Physikalische Grundlagen der fMRT-Technik	30

---

2.4.2	Blood Oxygen Level Dependent Signal (BOLD) .....	32
2.4.3	fMRT-Datenakquisition.....	33
<b>2.5</b>	<b>Versuchsablauf .....</b>	<b>34</b>
<b>2.6</b>	<b>Statistische Datenanalyse.....</b>	<b>37</b>
2.6.1	Verwendete Software .....	37
2.6.2	Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten.....	38
2.6.3	Vorverarbeitung der peripherphysiologischen Daten.....	39
2.6.4	Modellierung.....	40
<b>2.7</b>	<b>Begründung des Studiendesigns .....</b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
3.1	Beschreibung der Stichprobe .....	49
3.2	Verläufe der Expositionen .....	51
3.3	Ergebnisse der Datenvorverarbeitung .....	53
3.4	Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Angstlevel.....	54
3.4.1	Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und subjektiver Angst .....	54
3.4.2	Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Herzrate .....	61
3.5	Korrelation zwischen peripherphysiologischen Parametern und subjektiver Angst.....	64
3.6	Rückbezug auf die Hypothesen.....	66
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	68
4.2	Stichprobe und Angstverlauf.....	70
4.3	Die Rolle des vmPFC im Rahmen der Expositionstherapie.....	72
4.3.1	Der vmPFC als humanes Korrelat des ilPFC des Nagers .....	73
4.3.2	Bestandteile des vmPFC beim Menschen und ihre Funktion im Rahmen der Exposition .....	76
4.4	Interaktionen des vmPFC .....	79

---

4.5	Peripherphysiologische Aspekte .....	81
4.6	Limitationen der Studie .....	82
4.7	Implikationen für Psychopathologie und Therapie von Phobien.....	85
5	Schlussbetrachtung und Ausblick .....	87
6	Zusammenfassung.....	89
	Literaturverzeichnis .....	90
	Danksagung.....	101
	Lebenslauf .....	102
	Publikationsliste.....	104
	Eidesstattliche Erklärung .....	105

# 1 Einleitung

Agoraphobie und Panikstörung gehören mit Lebenszeitprävalenzen von etwa 3 bis 5% zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen [5]. Neben der oftmals erheblichen individuellen Beeinträchtigung der Patienten haben diese Störungen aufgrund von Krankschreibung, Arbeitsunfähigkeit und häufiger Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen zudem eine enorme ökonomische Belastung der Gesundheits- und Sozialsysteme zur Folge [93, 173].

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Agoraphobie und Panikstörung ist die Expositionstherapie, bei der sich die Patienten den für sie aversiven Situationen aussetzen und dabei lernen, dass diese in der Realität für sie ungefährlich sind. Eingebettet in eine kognitive Verhaltenstherapie gilt die therapeutische Wirksamkeit von Expositionsverfahren für Agoraphobie und Panikstörung als gesichert und noch vor der medikamentösen Behandlung durch SSRI als Therapie der ersten Wahl [43, 62].

Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit der Expositionstherapie in der Behandlung sind die neuronalen Grundlagen, auf denen die erfolgreiche Angstreduktion basiert, in weiten Teilen ungeklärt. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ist jedoch entscheidend für die Entwicklung und Optimierung von Behandlungsstrategien in der Therapie dieser Angsterkrankungen. Diese auf der Technik der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) basierende Studie soll zum wissenschaftlichen Verständnis des Behandlungskonzeptes der Expositionstherapie beitragen.

## 1.1 Agoraphobie und Panikstörung

### 1.1.1 Einordnung, Definition und diagnostische Kriterien

Agoraphobie und Panikstörung gehören zu den Angststörungen, die ihrerseits in der International Classification of Diseases 10 der WHO (ICD-10) zusammen mit den Zwangsstörungen und den Reaktionen auf schwere Belastungen in einem Kapitel zusammengefasst werden. Nach der ICD-10, die in der klinischen Praxis gebräuchlich ist, werden folgende Formen unterschieden.

- F40.0 – Agoraphobie
- F41.0 – Panikstörung

Das Vorliegen oder Fehlen einer Panikstörung bei der Mehrzahl der agoraphobischen Situationen kann mit der fünften Stelle angegeben werden:

- F40.00 – Agoraphobie ohne Panikstörung
- F40.01 – Agoraphobie mit Panikstörung

Damit wird deutlich, dass bei gleichzeitigem Vorliegen von Agoraphobie und Panikstörung erstere nach der ICD-10 die diagnostische Priorität erhält. Dies stellt einen Unterschied zum vorwiegend in der psychiatrischen Forschung verwendeten Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) der American Psychiatric Association dar. Hier lautet die Einteilung:

- 300.01 – Panikstörung ohne Agoraphobie
- 300.21 – Panikstörung mit Agoraphobie
- 300.22 – Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte

Die für die Aufnahme in die vorliegende Studie maßgebliche Diagnose war eine Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung. Dementsprechend ergeben sich als Diagnoseschlüssel für die untersuchten Patienten F40.0 mit beiden Unterformen F40.00 und F40.01 nach ICD-10 bzw. 300.21 und 300.22 nach DSM-IV.

Die *Panikstörung* (episodisch paroxysmale Angst) ist charakterisiert durch das wiederholte Auftreten spontaner Panikattacken, einer Erwartungsangst sowie einer sich oftmals entwickelnden Agoraphobie. Tabelle 1 zeigt die diagnostischen Kriterien der ICD-10 für die Panikstörung.

**Tab. 1:** Diagnostische Leitlinien der Panikstörung (F41.0) nach ICD-10 [49]

Auftreten mehrerer schwerer vegetativer Angstanfälle, die innerhalb eines Zeitraumes von etwa einem Monat aufgetreten sind,
1. in Situationen, in denen keine objektive Gefahr besteht;
2. wenn die Angstanfälle nicht auf bekannte oder vorhersagbare Situationen begrenzt sind.
3. Zwischen den Attacken müssen weitgehend angstfreie Zeiträume liegen (Erwartungsangst ist jedoch häufig).
Tritt eine Panikattacke in einer eindeutig phobischen Situation auf, wird sie als Ausdruck des Schweregrades einer Phobie gewertet, der diagnostisch die Priorität eingeräumt wird.

Die Definition nach DSM-IV ähnelt der ICD-10-Defintion weitgehend; zusätzlich wird im DSM-IV der Aspekt der Erwartungsangst mit einhergehender Verhaltensänderung betont.

Die Panikattacken selbst werden in ICD-10 und DSM-IV als episodisch auftretende und massive Angstanfälle verstanden. Eine Panikattacke beginnt im Falle der reinen Panikstörung plötzlich und unerwartet. Sie kann zwischen wenigen Minuten und zwei Stunden dauern. Die Symptome erreichen typischerweise innerhalb der ersten zehn Minuten ein Maximum und klingen dann wieder ab. Die Diagnostischen Kriterien für Forschung und Praxis der ICD-10 definieren eine Panikattacke durch das Auftreten von mindestens vier der 14 in Tabelle 2 aufgeführten Symptome, wobei zumindest ein vegetatives Symptom vorliegen muss.

**Tab. 2:** Symptome einer Panikattacke nach ICD-10 [49]

<b>Vegetative Symptome</b>
1. Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz
2. Schweißausbrüche
3. Fein- oder grobschlägiger Tremor
4. Mundtrockenheit (nicht infolge Medikation oder Exsikkose)
<b>Symptome, die Thorax und Abdomen betreffen</b>
5. Atemnot
6. Beklemmungsgefühl
7. Thoraxschmerzen und -missempfindungen
8. Nausea oder abdominelle Missempfindungen
<b>Psychische Symptome</b>
9. Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Ohnmacht oder Benommenheit
10. Gefühl, die Objekte seien unwirklich (Derealisation) oder man selbst sei „nicht wirklich hier“ (Depersonisation)
11. Angst vor Kontrollverlust oder Angst, verrückt zu werden
12. Angst zu sterben
<b>Allgemeine Symptome</b>
13. Hitzegefühle oder Kälteschauer
14. Taubheit oder Kribbelgefühle

Die Aufstellung der möglichen Symptome des DSM-IV stimmt in weiten Teilen mit der ICD-10-Definition überein. Zur Diagnose einer Panikattacke müssen nach DSM-IV mindestens vier von 13 Symptomen vorhanden sein. Ein vegetatives Symptom muss anders als bei der ICD-10 nicht notwendigerweise Bestandteil einer Panikattacke sein.

Bei der reinen Panikstörung werden die Angstanfälle – anders als bei der Agoraphobie – nicht durch bestimmte Situationen ausgelöst und sind somit nicht durch gezieltes Vermeidungsverhalten zu kontrollieren. Demnach eignen sich Patienten mit einer isolierten Panikstörung nur bedingt für die klassische Expositionstherapie im Sinne der Konfrontation mit einem gefürchteten (räumlichen) Szenario und sind nicht Hauptgegenstand dieser Studie. Dennoch bietet die ergiebige Studienlage zur Panikstörung wichtige Erkenntnisse bezüglich der wissenschaftlichen Grundlagen von Panikattacken, so dass auch in dieser Arbeit häufig ein Bezug zu diesem Krankheitsbild hergestellt wird.

Die *Agoraphobie* bezeichnet die Angst vor bestimmten Orten oder Situationen, die den Betroffenen den Eindruck vermitteln, dass weder Fluchtmöglichkeit noch äußere Hilfe zugänglich ist. Entgegen dem früheren Verständnis der Agoraphobie gehört die Angst vor geschlossenen oder engen Räumen, die Klaustrophobie, ebenso wie die Angst vor weiten Entfernungen von einem sicheren Ort und die Angst, allein zu sein, zu diesem Krankheitsbild, solange der phobischen Vermeidung die Befürchtung zugrunde liegt, dass im Falle eines Auftretens von Panik keine Hilfe verfügbar ist. Neben der situativ ausgelösten Angst ist das Vermeiden Angst auslösender Situationen das zweite wichtige Kernmerkmal der Agoraphobie. Das Vermeidungsverhalten führt in vielen Fällen zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität, da oft alltägliche Aufgaben wie Einkaufen oder Autofahren, in schwereren Fällen auch das Verlassen der eigenen Wohnung, nicht mehr zu bewältigen sind. Tabelle 3 zeigt die diagnostischen Kriterien der ICD-10 für die Agoraphobie.

Das DSM-IV definiert eine Agoraphobie ähnlich. Anders als in der ICD-10 werden die Angst auslösenden Situationen nicht abschließend aufgezählt, sondern lediglich exemplarisch genannt. Dieser Arbeit wird die Definition des DSM-IV zugrunde gelegt, da nach dieser eindeutig auch die Klaustrophobie zur Agoraphobie gehört. Anzumerken ist, dass Agoraphobie und Panikstörung in der Literatur oft nicht klar voneinander getrennt werden. Des Weiteren wird für die Diagnose einer Agoraphobie durch die ICD-10 nicht explizit das Auftreten von Panikattacken gefordert. Eine Agoraphobie kann demnach auch dann diagnostiziert werden, wenn lediglich eine phobische Vermeidung der als bedrohlich empfundenen Situationen besteht, ohne dass es

dabei bisher zum Erleben einer Panikattacke nach den ICD-10-Kriterien kam. Dieser Fall ist allerdings in der Praxis nur selten zu beobachten und findet keine Berücksichtigung in der vorliegenden Arbeit.

**Tab. 3:** Diagnostische Leitlinien der Agoraphobie (F40.0) nach ICD-10 [49]

Für eine eindeutige Diagnose müssen alle folgenden Kriterien erfüllt sein:
1. Die psychischen oder vegetativen Symptome müssen primäre Manifestationen der Angst sein und nicht auf anderen Symptomen wie Wahn- oder Zwangsgedanken beruhen.
2. Die Angst muss beschränkt sein (oder hauptsächlich auftreten) auf mindestens zwei der folgenden umschriebenen Situationen: in Menschenmengen, auf öffentlichen Plätzen, bei Reisen mit weiter Entfernung von Zuhause oder bei Reisen alleine.
3. Vermeidung der phobischen Situation muss ein entscheidendes Symptom sein oder gewesen sein.

### 1.1.2 Epidemiologie und Verlauf

Differenzierte Angaben zur Häufigkeit der Angststörungen liegen seit Mitte der Achtziger Jahre vor. Aufgrund neuerer Studien ergeben sich ICD-10-basierte Lebenszeitprävalenzen von 4.2 bis 5.1% für die Agoraphobie und 3.2 bis 3.6% für die Panikstörung [5].

Der Anteil der Frauen an den Agoraphobie-Patienten macht etwa 70-80% aus und liegt damit noch über dem allgemein hohen Anteil des weiblichen Geschlechts bei den anderen Angststörungen [18]. Etwa 80% der Patienten entwickeln die ersten Symptome in einem Alter von unter 30 Jahren [51]. Eine unbehandelte Erkrankung nimmt sehr häufig einen chronischen Verlauf. Die Rate spontaner Remissionen wird nur auf 20% geschätzt. Mitunter ist jedoch ein Nachlassen der Symptome nach dem 50. Lebensjahr zu beobachten [11].

Unter den soziodemographischen Merkmalen konnte nur der Familienstand als assoziierter Faktor identifiziert werden [5]. Demnach finden sich unter Patienten mit Agoraphobie und Panikstörung höhere Anteile von getrennt lebenden, geschiedenen und verwitweten im Gegensatz zu verheirateten und ledigen Personen.

Unter regelmäßigen Panikattacken leidende Menschen weisen eine hohe Komorbidität mit einer Depression sowie einer Alkohol- und/oder Medikamentenabhängigkeit auf [90]. Darüber hinaus besteht eine beträchtliche Komorbidität der Angststörungen untereinander [172].

### 1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bezüglich der Ätiologie von Agoraphobie und Panikstörung spricht vieles für ein Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren [179].

Eine Reihe genetischer Untersuchungen hat sich in den letzten Jahrzehnten insbesondere auf die Panikstörung fokussiert. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen deutlich höher als bei dizygoten ist [91, 125, 156]. Nach einer Metaanalyse von HETTEMA ET AL. liegt die Heritabilität, d. h. der Anteil der innerhalb einer Population beobachteten Varianz, der auf genetische Ursachen zurück zu führen ist, für die Panikstörung bei 48% [76]. Familienstudien haben außerdem ergeben, dass Verwandte ersten Grades von Betroffenen ein dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen [106].

Genetische Kopplungsuntersuchungen konnten bei Patienten mit der alleinigen Diagnose der Panikstörung bisher keine eindeutigen Kandidatengene identifizieren [96]. Assoziationsanalysen deuten auf eine Dysregulation monoaminerger Transmittersysteme hin. Positive Assoziationen bei Studien am Menschen fanden sich zu den Cholezystokinin-A- [83] und Catechol-O-Methyltransferase-Genen [73] sowie den Cholezystokinin-B- [92], Adenosin<sub>A2a</sub>- [47] und Östrogen-1-Rezeptorgenen [147].

Aufgrund neurobiologischer Forschungsergebnisse ist von einer Beteiligung verschiedener zerebraler Strukturen an der Entstehung der Angstsymptomatik auszugehen. Dabei sind die offensichtlich komplexen Interaktionen dieser Bereiche bisher nur unzureichend verstanden. Die bisher getroffenen Aussagen gehen meist nicht über die vermutete Beteiligung der genannten Strukturen hinaus. Als involvierte Areale werden häufig Amygdala, insulärer Kortex (Insula), Hippocampus sowie der mediale präfrontale Kortex (mPFC) und als Teilbereich davon der anteriore cinguläre Kortex (ACC) genannt [29, 65, 68, 118]. Das phobische Vermeidungsverhalten, das sich im Rahmen einer Agoraphobie entwickelt, wird mit einer präfrontalen Aktivierung, meist des mPFC, in Verbindung gebracht. Auch eine Beteiligung des Hirnstamms ist aufgrund der starken vegetativen Symptomatik der Panikattacken nahe liegend und wurde durch Studien bestätigt [22, 160]. Eine wichtige Rolle scheint hier dem Locus coeruleus zuzukommen, dem bis zu 70% der noradrenergen Neurone des Gehirns angehören.

Unter den neuronalen Transmittersystemen sind vermutlich das noradrenerge, das GABAerge und das serotonerge System von Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausscheidung von Noradrenalin im Urin bei Patienten mit einer Panikstörung erhöht ist [14, 41]. GABA, der

wichtigste inhibitorisch wirkende Neurotransmitter des Gehirns, fand sich in spektroskopischen Untersuchungen bei Betroffenen im okzipitalen Kortex in deutlich verminderter Konzentration [63]. Untersuchungen zu peripheren serotonergen Metaboliten zeigten bisher zwar keine einheitlichen Ergebnisse, dennoch geht man von einer Hypersensitivität von 5-HT<sub>2C</sub>- und einer Hyposensitivität von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren aus [13]. In jedem Fall weist die evidenzbasierte Wirksamkeit serotonerger Medikamente auf eine Dysfunktion dieses Transmittersystems bei der Panikstörung hin [97].

Zur Erklärung der Entstehung von Agoraphobie und Panikstörung werden auch lerntheoretische und psychodynamische Modelle herangezogen. Psychoanalytisch wurde die Panikattacke als Ausdruck verdrängter sexueller Gedanken interpretiert. Allerdings gibt es keine Studien, die diese These belegen oder widerlegen können. Als prädisponierend für die Panikstörung gelten traumatische Kindheitserlebnisse wie sexueller Missbrauch [12, 161], die Patienten jedoch auch für andere psychische Erkrankungen vulnerabel machen [177]. Bezüglich des Zeitpunktes des Symptombeginns wird in der Praxis beobachtet, dass sich Panikstörungen gehäuft in oder nach Phasen erhöhter psychischer Belastung manifestieren. Beispielhaft seien hier Probleme in der Beziehung, Überforderung durch beruflichen Stress oder erforderliche Anpassungsleistungen bei wichtigen Lebensereignissen wie Scheidung, Todesfall, Umzug etc. genannt.

Lernpsychologische Modelle werden häufig herangezogen, um Erwartungsangst und Entwicklung von phobischem Verhalten zu erklären. Nach der Zwei-Faktoren-Theorie von MOWRER ist die Agoraphobie als Ergebnis klassischer und operanter Konditionierung zu verstehen [116]. Demnach kommt es in einem ersten Schritt zum Auftreten von Angst in einer bestimmten Situation, woraufhin die Situation in Zukunft selbst als gefährlich eingestuft wird (klassische Konditionierung). Die Aufrechterhaltung einer durch diesen Lernprozess erworbenen Angstreaktion ist schließlich auf das Vermeidungsverhalten gegenüber der angstbesetzten Situation und damit auf operante Konditionierung zurück zu führen. Im Sinne einer negativen Verstärkung unternehmen die Patienten alles, um den als aversiv empfundenen Zustand zu vermeiden. Dadurch bleibt die Erfahrung aus, dass die Panik auch ohne Vermeidung selbstständig verschwindet und dass sie sich nicht bis zum körperlichen Versagen steigert.

Neben der Zwei-Faktoren-Theorie gibt es Hinweise darauf, dass auch Lernvorgänge in der Form des Lernens am Modell zur Ausbildung pathologischer Angstreaktionen führen können. Hier spielt der Umgang mit Ängsten durch wichtige Bezugspersonen wie die Eltern eine Rolle [5].

### 1.1.4 Therapie

In der Behandlung von Agoraphobie und Panikstörung hat sich die kognitive Verhaltenstherapie (kVT) einschließlich wiederholter Exposition sowohl in Einzel- [62, 67] als auch in Gruppentherapie-Sitzungen [43, 107, 167] als wirksam erwiesen und gilt in weiten Teilen von Literatur und Praxis als Behandlung der ersten Wahl. Aktuelle Metaanalysen zeigen eine mittelfristige Therapieerfolgsrate der kognitiven Verhaltenstherapie von 44% [62].

Die mehrfach durchzuführenden In-vivo-Expositionen bilden den verhaltensbezogenen Anteil der kVT der Agoraphobie. Der Patient begibt sich dabei in therapeutischer Begleitung in die gefürchtete Situation und aktiviert dadurch das Angstsystem auf der emotionalen, kognitiven und physiologischen Ebene. Entscheidend ist hier der Verzicht auf phobische Vermeidung in kognitiver Form (Ablenkung, Selbstberuhigung) ebenso wie im Verhalten (Verlassen der Situation). Durch die Erfahrung des Ausbleibens zuvor phantasierter Katastrophen und des selbstständigen Abklingens der Angst kann die Erkenntnis erlangt werden, dass die vormals als bedrohlich empfundene Situation in der Realität ungefährlich ist. Bei der Panikstörung können interozeptive Expositionsverfahren zum Einsatz kommen, die es den Patienten ermöglichen, sich an die Körpersymptome einer Panikattacke zu gewöhnen und die Angst davor zu verlieren [10]. Dabei werden sie aufgefordert, z. B. durch Hyperventilation die gefürchteten Symptome wie Herzrasen oder Atemnot selbst herbeizuführen.

Die verschiedenen Formen der Expositionstherapie lassen sich aufgrund der Merkmale Stimulustyp (in-vivo oder in-sensu) und Art der Reizkonfrontation (massiert oder graduiert) in vier Typen einteilen. Die massierte Konfrontation des Patienten mit dem für ihn am stärksten Angst auslösenden realen Stimulus wird auch als „Flooding“ (Reizüberflutung) bezeichnet. Voraussetzungen für diese Form der Exposition ist neben der körperlich ausreichenden Gesundheit des Patienten (keine schwerwiegenden Erkrankungen, die eine entsprechende Belastung ausschließen) auch die therapeutische Vorbereitung im Vorfeld der Exposition. Das Flooding zeigt von den Expositionsverfahren bei der Agoraphobie die beste therapeutische Wirksamkeit [168] und ist das auch in dieser Studie verwendete Konzept.

Im Rahmen einer kVT werden die Expositionstrainings durch einen kognitiven Anteil ergänzt. Elemente der kognitiven Umstrukturierung sind die Veränderung von Annahmen, Glaubenssätzen, Befürchtungen und Überzeugungen. Die Patienten werden in der Gruppentherapie über das Krankheitsbild und den möglichen individuellen Umgang damit aufgeklärt. Wesentliche Themen der Therapie sind die Physiologie der Panikattacke, die

Harmlosigkeit der körperlichen Symptome und die Mechanismen, die zum wechselseitigen Aufschaukeln von Befürchtungen und körperlichen Symptomen („Teufelskreis der Angst“) führen können. Zudem werden Möglichkeiten des Umgangs mit Stress und Entspannungstechniken wie die progressive Muskelrelaxation vermittelt.

Die für diese Arbeit relevante vierwöchige kognitive Verhaltenstherapie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin führte in einer Studie mit 36 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik. Dies gilt sowohl im Vergleich mit dem psychopathologischen Status vor Beginn der Behandlung als auch im Vergleich zur Symptomatik der unbehandelten Kontrollprobanden [77].

Neben der Psycho- spielt auch die Pharmakotherapie eine wichtige Rolle in der Behandlung von Agoraphobie und Panikstörung. Insbesondere bei Patienten mit sehr starker initialer Symptomatik bietet sich eine Kombination beider Behandlungsformen an. Die medikamentöse Therapie kann hier oft erst den Weg zur nachhaltig wirksamen Verhaltenstherapie ebnen. Für die Pharmakotherapie der Panikstörung stehen unterschiedliche Substanzklassen zur Verfügung. Der wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis wurde zumeist an Patienten erbracht, bei denen zugleich eine Agoraphobie vorlag. Die therapeutische Wirksamkeit ist besonders gut für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) belegt; Metaanalysen zeigen derzeit allerdings nur eine mäßige mittelfristige Therapieerfolgsrate von 30% [62]. Da die unerwünschten Arzneimittelwirkungen verhältnismäßig gering ausfallen, gelten die SSRI als Substanzklasse der ersten Wahl. Eine langfristige Symptomreduktion können zudem trizyklische Antidepressiva [97] und mit Abstrichen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer [67] bewirken. Andere Medikamente wie  $\beta$ -Blocker, Clonidin, Buspiron und Depot-Neuroleptika werden in ihrer nachhaltigen Wirkung als nicht ausreichend belegt angesehen [5]. Zur Behandlung einer akuten Panikattacke können schnell wirksame Benzodiazepine eingesetzt werden. In der Regel sind die Panikattacken jedoch selbstlimitierend und bedürfen keiner medikamentösen Akutbehandlung. Für eine längerfristige Anwendung sind Benzodiazepine aufgrund der Gefahr von Gewöhnung und Abhängigkeit ohnehin ungeeignet.

Verschiedene Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass körperliche Aktivität und Sport positive Auswirkungen auf die Symptomatik bei Angsterkrankungen haben [164, 165]. Allerdings haben diese Erkenntnisse bisher kaum Einzug in die gängigen Therapiekonzepte gefunden.

## 1.2 Forschungsstand der funktionellen Bildgebung bei Angsterkrankungen

Im Gegensatz zur im klinischen Alltag dominierenden strukturellen Bildgebung dienen die funktionellen Verfahren der Erstellung von Bildern der Gehirnaktivität unter bestimmten Bedingungen. In diesem Kapitel wird dargelegt, inwieweit die funktionelle Bildgebung, insbesondere die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), in den letzten Jahren zum neurobiologischen Verständnis von Agoraphobie und Panikstörung beigetragen haben und wie die Ergebnisse dieser Studien mit den Erkenntnissen aus der übrigen Literatur zu diesen Angsterkrankungen in Einklang zu bringen sind.

### 1.2.1 Untersuchungen akuter Panikattacken durch funktionelle Bildgebung

Zur Untersuchung *spontan* während einer fMRT-Messung aufgetretener Panikattacken existieren in der Literatur zwei Fallberichte. Im ersten Fall handelt es sich um eine weibliche Probandin mit zuvor diagnostizierter Agoraphobie mit Panikstörung, die zum Ende eines Paradigmas zur Untersuchung von Habituationsprozessen des auditorischen Kortex während der Messung plötzlich und unerwartet eine Panikattacke erlitt [126]. Während der Panikattacke zeigte sich eine signifikant erhöhte Aktivität der rechten Amygdala.

Ebenfalls einen Einzelfallbericht veröffentlichten zuletzt SPIEGELHALDER ET AL. [158]. Im Unterschied zum erstgenannten Fall handelte es sich um eine Probandin ohne zuvor bekannte Angsterkrankung. Hauptergebnis der fMRT war eine signifikant verminderte Aktivierung des linken mittleren temporalen Gyrus. Eine Region of Interest (ROI)-Analyse zeigte zudem eine signifikant verstärkte Aktivierung der linken Amygdala und lieferte Hinweise auf eine erhöhte Aktivierung der linken Insula sowie – konform zum Bericht von PFLEIDERER ET AL. – der rechten Amygdala.

Der hier replizierte Befund der Amygdala-Aktivierung ist vereinbar mit weiten Teilen der Literatur, in der die zum limbischen System gehörende Amygdala neben dem dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC), der Insula und dem Hippocampus dem neuroanatomischen Modell des „Angst-Netzwerkes“ zugerechnet wird [65]. Neben ihrer sehr gut untersuchten Rolle bei der Konditionierung von Furcht und dem Ablauf von Angstreaktionen (z. B. Mydriasis, Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz) wird der Amygdala auch eine Funktion bei der Risikoeinschätzung Angst auslösender Situationen zugesprochen [45].

Eine systematische Untersuchung der funktionellen Neuroanatomie *künstlich induzierter* Panikattacken nahmen ESER ET AL. bei einer Gruppe 16 gesunder Männer vor [54]. Zur Auslösung der Panikattacken wurde während der fMRT-Messung Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) infundiert. Dieses Vorgehen gilt in der Literatur als geeignetes experimentelles Modell zur Untersuchung der Pathophysiologie von Panikattacken beim Menschen, da es die Symptomatik spontan im Rahmen einer Panikstörung auftretender Panikattacken in weiten Teilen imitiert [27, 152, 163]. In der ersten Minute nach der CCK-4-Infusion fanden sich verstärkte Aktivierungen im ACC, im mittleren und superioren frontalen Gyrus, im Präcuneus, im mittleren und superioren temporalen Gyrus, in sublobulären Gebieten sowie in Kleinhirn und Hirnstamm. Eine verstärkte Amygdala-Aktivität zeigten dagegen nur fünf der 16 Probanden.

Ebenfalls künstlich induziert wurden Panikattacken in drei weiteren Studien, die im Unterschied zu den oben genannten Untersuchungen auf der PET-Technologie basierten. Als panikogene Substanzen wurden dabei neben CCK-4 auch Laktat und Pentagastrin verwendet.

JAVANMARD ET AL. fanden in der ersten Minute nach der Injektion von CCK-4 bei gesunden Probanden Erhöhungen des regionalen Blutflusses (rCBF) im Hypothalamus [85]. In der zweiten Minute nach der Injektion war der rCBF in der Insula-Clastrum-Region erhöht, während er im medialen präfrontalen Kortex in beiden Zeitintervallen jeweils herabgesetzt war. Ebenfalls signifikante rCBF-Anstiege in der Insula-Clastrum-Region fanden REIMAN ET AL. nach Gabe von Laktat [141].

BOSHUISEN ET AL. untersuchten den rCBF nicht während, sondern jeweils vor und nach der Panikattacke, die hier durch den CCK-B-Rezeptor-Agonisten Pentagastrin provoziert wurde [22]. Im Vergleich zur Messung vor der Pentagastrin-Infusion wurde bei der Messung im unmittelbaren Anschluss an die Infusion ein verminderter rCBF im präzentralen Gyrus, im inferioren frontalen Gyrus sowie im vorderen insulären Kortex festgestellt. Regionen erhöhter Aktivität waren dagegen der parahippocampale Gyrus, der superiore Temporallappen, der dorsale ACC sowie das Mittelhirn.

Festzuhalten bleibt, dass es im Rahmen der Provokationsstudien zur Aktivierung einer Vielzahl neuronaler Areale kam. Es ist allenfalls von Hinweisen auf eine Rolle von (dorsalem) ACC und Insula-Clastrum-Region beim Auftreten von Panikattacken zu sprechen. Diese Regionen gelten als Bestandteil des Angst-Netzwerkes und dienen unter anderem der Erkennung und Bewertung interozeptiver Stimuli, welche durch Panikpatienten häufig überbewertet werden. Der dorsale

ACC wird zudem mit der Expression konditionierter Furcht in Verbindung gebracht (siehe nächstes Kapitel).

Abgesehen von den heterogenen Ergebnissen der Provokationsstudien ist unklar, inwieweit sich die Pathophysiologie einer artifiziell hervorgerufenen Panikattacke mit der einer spontan bzw. situativ aufgetretenen Panikattacke vergleichen lässt. Endokrinologische Studien zu Plasma-Kortisol- und ACTH-Level beispielsweise zeigen deutliche Unterschiede bei natürlichen Panikattacken und solchen, die pharmakologisch provoziert wurden [68]. Dem Vorteil der gezielten Auslösbarkeit der Panikattacke steht damit eine gewisse Unsicherheit dieses Modells für die Erklärung der Pathomechanismen der Erkrankung der Panikstörung gegenüber.

### **1.2.2 Weitere Studien zu Agoraphobie und Panikstörung durch funktionelle Bildgebung**

Untersuchungen mit Hilfe bildgebender Verfahren zu den neuronalen Grundlagen der Panikstörung ohne die Beobachtung akuter Panikattacken finden sich in der Literatur in weitaus größerer Anzahl. Eine aktuelle Übersicht findet sich bei DAMSA ET AL. [42]. Explizite Untersuchungen zur Agoraphobie sind dagegen selten. Allerdings bleibt in vielen Studien zur Panikstörung unklar, wie groß der Anteil der untersuchten Patienten mit einer zusätzlich vorliegenden Agoraphobie ist. Ungeachtet dessen sind die Ergebnisse der Studien zur isolierten Panikstörung wegen des Auftretens von Panikattacken, mit denen auch während der Expositionstherapie gerechnet wird, auch für diese Arbeit relevant. Im Fokus der Studien stehen bei der Panikstörung meist Aktivierungen von Amygdala, Insula und des ACC.

Bei den Versuchsdesigns der bisher durchgeführten Studien handelt es sich in der Regel um ereignisbezogene Szenarien. So untersuchten PILLAY ET AL. bei Panikpatienten die Wirkung des Einblendens angsterfüllter bzw. glücklicher Gesichter jeweils im Vergleich mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden [130, 131]. Bei der Präsentation angsterfüllter Gesichter fand sich bei den Panikpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in der fMRT eine verminderte Aktivierung von cingulärem Kortex und Amygdala, während die Konfrontation mit glücklichen Gesichtern zu einer verstärkten Aktivierung des ACC führte. Die Wirkung von als bedrohlich empfundener Wörter auf Panikpatienten untersuchten MADDOCK ET AL. mittels fMRT [105]. Dabei zeigten Panikpatienten eine signifikant stärkere Aktivierung des linken posterioren cingulären Kortex (PCC) sowie des linken mittleren frontalen Kortex.

Zur Imagination angstbesetzter Situationen wurden Panikpatienten in einer Studie von BYSTRITSKY ET AL. aufgefordert [34]. Hier zeigten die Patienten in der fMRT im Vergleich zur

Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivität von inferiorem Frontalkortex, Hippocampus sowie ACC und PCC.

Offensichtlich sind die Ergebnisse der ereignisbezogenen Studien zur Panikstörung unter Verwendung der funktionellen Bildgebung heterogen und teilweise widersprüchlich. Wiederholt findet sich eine Beteiligung von Amygdala, insulärem und cingulärem Kortex. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse der ereignisbezogenen Studien stellt sich die Frage, inwieweit entsprechende Untersuchungen in Zukunft zur weiteren Aufklärung der neuronalen Mechanismen von Panikstörung und Agoraphobie beitragen können. Für Erkenntnisgewinne bezüglich der Pathophysiologie akuter Panikattacken sind sie ohnehin weniger geeignet, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die physiologischen Reaktionen auf Ereignisse wie die Präsentation angstgefüllter Gesichter oder bedrohlicher Wörter mit denen einer Panikattacke vergleichbar sind.

### **1.3 Forschungsstand zur Wirkungsweise der Expositionstherapie bei phobischen Erkrankungen**

Die Aufklärung der neuronalen Mechanismen der Expositionstherapie ist das Hauptziel dieser Arbeit. Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand zur Wirkungsweise dieser Therapieform dargelegt. Im Hinblick auf die Methodik dieser Studie sind die Erkenntnisse der funktionellen Bildgebung von besonderer Bedeutung für die spätere Ergebnisinterpretation.

#### **1.3.1 Extinktion als neuronale Grundlage der Expositionstherapie**

Unter Extinktion versteht man in der Psychologie einen Lernprozess, nach dessen Abschluss eine bedingte Reaktion eines Individuums nicht mehr gezeigt wird. Im Rahmen der klassischen Konditionierung wird im experimentellen Modell dabei ein zunächst neutraler Reiz (z. B. Klingelton) wiederholt mit einem unbedingten Reiz (z. B. Futter) gemeinsam dargeboten, womit der neutrale Reiz zum bedingten Reiz wird und die Reaktion (z. B. Speichelfluss) von alleine auslöst. Wird nun der bedingte Reiz (Klingelton) wiederholt *ohne* den unbedingten Reiz (Futter) dargeboten, kommt es zur Abschwächung und schließlich zum Ausbleiben der Reaktion [117]. Heute ist bekannt, dass es sich bei diesem Lernprozess weniger um ein einfaches Verlernen Angst-relevanter Gedächtnisinhalte, sondern eher um die Bildung neuer – inhibitorischer – neuronaler Verknüpfungen handelt, die mit dem Ausdruck der konditionierten Furcht-Reaktion in

Konkurrenz stehen und sie schließlich unterdrücken [17, 137]. Obgleich die meisten Studien mit Furchtkonditionierungs-Paradigmen arbeiten und damit erworbene Furcht untersuchen, können auch angeborene Ängste durch Extinktion vermindert werden [157].

Es wird vielfach davon ausgegangen, dass sich das Konzept des Extinktionslernens als eine einfache Form der Emotionsregulation auf die therapeutisch wirksamen neuronalen Prozesse der Expositionstherapie übertragen lässt [26, 44, 52]. Somit dient das Extinktionslernen als explizites Modell der Verhaltenstherapie bei Phobien [53]. Die Extinktion erworbener Angst wird dabei im Prinzip als experimentelles Analogon der Expositionstherapie angesehen. Bei der Exposition kommt es demnach durch wiederholte Konfrontation mit der Angst auslösenden Situation ohne negative Konsequenzen zu einem neuronalen Prozess, durch den gelernt wird, dass die zuvor gefürchtete Situation ungefährlich ist.

Dieser Auffassung entsprechend werden Ergebnisse tierexperimenteller Studien, die mit Paradigmen der Furchtkonditionierung arbeiten, zur Erklärung der Pathomechanismen phobischer Störungen und der Mechanismen der Expositionstherapie herangezogen. Es existiert eine Vielzahl von Erkenntnissen zur Extinktion zuvor konditionierter Furchtreaktionen und zur Rolle einzelner Hirnregionen bei diesen Prozessen. Dies gilt vor allem für die Amygdala [2, 19], den präfrontalen Kortex [15, 75, 111, 135] und deren Wechselwirkung [2].

Die Amygdala spielt eine wichtige Rolle bei der Umsetzung sensorischer Inputs in eine emotional gefärbte Reaktion über subkortikale und kortikale Areale. Gemäß einer breiten Übereinstimmung in der Literatur ist sie die Schaltzentrale sowohl für die Furchtkonditionierung, aber auch für die frühe Phase des Extinktionslernens [2, 123]. Die Amygdala erhält Afferenzen vom medialen präfrontalen Kortex (mPFC). In der tierexperimentellen Literatur gilt es mittlerweile als gesichert, dass beim Nager der mPFC über suppressierende Einflüsse auf die Amygdala die Extinktion von Gedächtnisinhalten vermitteln kann [2, 135, 136, 148].

Für den Umlernprozess der Extinktion scheint eine Aktivierung des mPFC erforderlich zu sein, die zu neuroplastischen Veränderungen dieser Struktur führt. Übersichten zu entsprechenden Studien finden sich z. B. bei QUIRK ET AL. [135] oder SOTRES-BAYON ET AL. [157]. SANTINI ET AL. konnten zeigen, dass die Mikroinfusion eines Proteinsynthese-Inhibitors vor dem Extinktionstraining in den medialen PFC bei Ratten zum Ausbleiben eines langfristigen Extinktionserfolges führt [148]. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Läsionsstudien, in denen Ratten mit zuvor geschädigtem mPFC den Extinktionserfolg nicht über einen Zeitraum

von 24 Stunden aufrecht erhalten konnten [114, 138]. Es lässt sich schließen, dass der mPFC eine entscheidende Rolle beim Aufbau Extinktions-relevanter Verknüpfungen spielt.

AKIRAV ET AL. führten ebenfalls eine Studie zur Funktion von PFC und Amygdala im Rahmen von Extinktionsprozessen bei Ratten durch [2]. Eine Infusion des GABA-Agonisten Muscimol in den infralimbischen PFC (ilPFC) *vor* dem Extinktionstraining, nicht aber eine Infusion *im Anschluss* an das Training, konnte den Extinktionseffekt nachhaltig verstärken. Dagegen konnte eine Muscimol-Infusion in die basolaterale Amygdala den Extinktionserfolg auch bei Anwendung *nach* dem Extinktionstraining verbessern. Die Autoren vermuten daher eine über Interneurone der Amygdala vermittelte Rolle des PFC bei Beginn und während des Expositionstrainings und eine Rolle der Amygdala bei der Konsolidierung der Extinktion.

Auch in der Grundlagenforschung beim Menschen wurden die neuronalen Aktivierungsmuster von Konditionierung und Extinktion anhand von gesunden Probanden untersucht. Eine Übersicht findet sich z. B. bei SEHLMAYER ET AL. [153]. Es zeigte sich – unabhängig von den spezifischen Designparametern – in zahlreichen Studien mittels bildgebender Verfahren eine Aktivierung Angst-relevanter Areale wie Amygdala, insulärem Kortex und (meist dorsalem) ACC während der Konditionierung und beim Ausdruck konditionierter Furcht. Des Weiteren wird beim Menschen der insuläre Kortex als Bestandteil eines Angst-Netzwerkes mit der Expression konditionierter Furcht in Verbindung gebracht. Teilweise zeigte sich auch der posteriore cinguläre Kortex (PCC) bei der Angstexpression aktiviert [50, 95]. Im Falle konditionierter Furcht, die mit einem bestimmten Kontext in Verbindung steht, ist zudem die Aktivität des Hippocampus von Bedeutung, da dieser multimodale Informationen zu einem zusammenhängenden Kontext integriert [145].

Bei der humanen Extinktion hingegen stellt sich zunehmend der ventromediale präfrontale Kortex (vmPFC) als wichtigste neuronale Struktur heraus [99, 153, 157]. Zum vmPFC gehören die Areale des medialen orbitofrontalen (mOFC) und des subcallosalen Kortex (SC) sowie des rostralen ACC (rACC). Die Unterscheidung des ACC in einen rostralen und einen dorsalen Anteil basiert auf Studien, in denen sich der rACC als Bestandteil des vmPFC als Extinktions-relevant zeigt [128], während der dACC mit der Expression konditionierter Furcht in Verbindung gebracht wird [71]. Der SC, welcher in der Literatur teilweise ebenfalls dem anterioren cingulären Kortex zugerechnet und dann als subgenualer ACC (sgACC) bezeichnet wird, scheint einer neueren Studie zufolge auch eine Rolle bei der bewussten Furchtüberwindung zu spielen [119].

Insgesamt deuten die Studienergebnisse zum Extinktionslernen darauf hin, dass die neuronalen Mechanismen dieser Form des Lernens speziessübergreifend sind. Allerdings hängt die Nutzung dieser Erkenntnis für Fragestellungen zur Expositionstherapie davon ab, inwieweit die Extinktion tatsächlich als experimentelles Korrelat dieser Therapieform angesehen werden kann. Einige Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass neben der Extinktion auch kognitive Lernprozesse wie Neubewertung oder Umbewertung eine Rolle spielen [48, 103]. Zur gezielten Untersuchung der Expositionstherapie beim Menschen bietet sich die funktionelle Bildgebung an, deren Anwendung in diesem Kontext Gegenstand des nächsten Kapitels ist.

### **1.3.2 Untersuchung der Wirkungsweise von Expositionstherapie mittels funktioneller Bildgebung**

Die technischen Fortschritte der funktionellen Bildgebung haben in den letzten Jahren zur vermehrten Untersuchung der Wirkungsweise verhaltenstherapeutischer Verfahren durch fMRT- und PET-Methoden geführt. Im Vergleich zur Vielzahl von Studien zur Extinktion als einem Modell für die Expositionstherapie existieren bisher jedoch erst relativ wenige Studien, die sich die funktionelle Bildgebung direkt für die Erforschung neuronaler Korrelate psychologischer Interventionen zunutze machen. Eine Übersicht entsprechender Studien zur kVT bei generalisierter Angststörung, posttraumatischer Belastungsstörung, Depression und Zwangsstörung findet sich bei FREWEN ET AL. [58]. Kurz dargestellt werden die Ergebnisse der Studien zur relativ häufig untersuchten Spinnenphobie und zur Panikstörung. Studien zur Agoraphobie existieren bisher nicht.

Eine erste Studie zur Wirkungsweise der kVT einschließlich Expositionstraining bei Spinnenphobie mit Hilfe eines bildgebenden Verfahrens wurde im Jahr 2003 von PAQUETTE ET AL. an einer Gruppe von zwölf Patienten sowie einer Kontrollgruppe gesunder Probanden durchgeführt [122]. Während der erstmaligen Konfrontation mit Videoaufzeichnungen von Spinnen zeigte sich in der fMRT bei den phobischen Patienten eine signifikante Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie des parahippocampalen Gyrus. Nach der Durchführung einer erfolgreichen kVT zeigten sich bei der anschließenden fMRT-Messung keine entsprechenden Aktivierungen mehr. Es fanden sich keine Aktivitätsänderungen von mPFC, Amygdala oder anderen Angst-assoziierten Arealen. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt, da der therapierten Gruppe keine unbehandelte Gruppe von Patienten gegenübergestellt wurde.

In einer ähnlichen Studie von STRAUBE ET AL. zeigten 28 Spinnenphobiker während der primären fMRT-Messung bei der Konfrontation mit Spinnenvideos im Vergleich zur Präsentation von Kontrollvideos eine erhöhte Aktivität von ACC und insulärem Kortex [162]. Das Szenario wurde gegenüber der Untersuchung von PAQUETTE ET AL. dahingehend verbessert, dass nur bei der Hälfte der Betroffenen im Anschluss an die erste Messung eine kVT einschließlich Exposition durchgeführt wurde. Eine signifikante Reduktion der Hyperaktivität von Insula und ACC fand sich in der zweiten Messung nur bei der Gruppe, die sich in der Zwischenzeit der Therapie unterzogen hatte. Bei der Gruppe ohne Behandlung blieb die Hyperaktivität beider Areale dagegen bestehen. Die Ergebnisse von STRAUBE ET AL. sind insofern mit der bestehenden Literatur vereinbar, als dass eine Aktivierung von dorsalem ACC [22, 132, 140] und Insula [121, 140] während der Verarbeitung bedrohlicher Stimuli bereits bei spezifischer Phobie und anderen Angststörungen gezeigt werden konnte. Die Abnahme der Aktivität dieser Regionen durch eine kVT kann somit als neuronales Korrelat im Sinne eines Endpunktes der Angstreduktion gewertet werden.

Eine Angstprovokation durch die Präsentation von Spinnenbildern in der fMRT führten SCHIENLE ET AL. an 26 weiblichen Probandinnen mit einer Spinnenphobie durch [150]. Bei der ersten Messung wurde im Vergleich zu einer Gruppe von 25 gesunden Teilnehmerinnen eine erhöhte Aktivierung von Amygdala und Gyrus fusiformis festgestellt. Herabgesetzt war zu diesem Zeitpunkt dagegen die Aktivität des mOFC. Als Effekt einer graduellen Expositionstherapie bei der Hälfte der Patientinnen konnte eine Woche später im Vergleich zur unbehandelten Gruppe eine nunmehr erhöhte Aktivität des mOFC festgestellt werden. Zudem war der über eine numerische Analogskala gemessene subjektive Therapieerfolg positiv korreliert mit der Abnahme der Aktivität der Amygdala. Bezüglich der Amygdala-Aktivität kamen GOOSSENS ET AL. in einem fast identischen Szenario zu analogen Ergebnissen [64]. Eine Änderung der Aktivität des präfrontalen Kortex konnte hier jedoch nicht beobachtet werden. Insbesondere die Ergebnisse von SCHIENLE ET AL. unterstützen die Ergebnisse der tierexperimentellen Extinktionsforschung, die einen inhibitorischen Einfluss des PFC auf die Amygdala als Hauptmechanismus des neuronalen Umlernprozesses ansieht.

Zur Untersuchung von Therapieeffekten der Panikstörung wurden zwei PET-Studien durchgeführt. Ähnlich der Untersuchungen zur Spinnenphobie wurde jeweils vor und nach einer kVT einschließlich In-vivo-Expositionen eine Bildgebung durchgeführt. Allerdings fanden die Messungen jeweils nicht bei der Provokation von Angst, sondern im Ruhezustand statt. PRAŠKO ET AL. fanden im Anschluss an die Therapie unter anderem einen signifikant erhöhten Blutfluss

im linken Gyrus frontalis inferior des PFC, im mPFC und im dorsalen ACC [134]. Auch in der Studie von SAKAI ET AL. war eine Aktivitätszunahme des (medialen) PFC zu verzeichnen [146].

Bezüglich der Methodik ist den Studien zur Wirkungsweise der Verhaltenstherapie gemeinsam, dass die Bildgebung jeweils vor und nach der therapeutischen Intervention eingesetzt wurde. Mangels einer isolierten Betrachtung einzelner Therapiekomponenten lassen sie keinen Schluss darüber zu, welche der psychotherapeutischen Elemente zu welchen nach der Therapie beobachteten neuronalen Veränderungen geführt haben. Neben Extinktionsprozessen durch die Exposition kommen beispielsweise auch Veränderungen von Affektregulation, Problemlösefähigkeiten und Beziehungsgefügen oder die Umstrukturierung negativer selbst- bzw. situationsbezogener Kognitionen und die Ausweitung sozialer Aktivitäten in Frage. Auch wurde in den genannten Studien meist nicht das bei der Agoraphobie bevorzugte Flooding-Konzept gewählt, sondern eine graduelle Exposition, bei der die Patienten schrittweise mit den für sie Angst auslösenden Stimuli konfrontiert wurden.

Parameter zur Messung der Angst wie subjektiver Angstwert oder Herzrate wurden bisher nur bei einigen Studien erhoben. Keine dieser Studien nutzte die Parameter als Prädiktoren für neuronale Aktivität, um individuell verschiedenen pathologischen Schweregraden und Verläufen innerhalb der Patientenpopulation Rechnung zu tragen [58].

Von den untersuchten psychiatrischen Erkrankungen kommt die Panikstörung dem Krankheitsbild der Agoraphobie am nächsten. Allerdings erfolgten die Messungen in den Studien zur Panikstörung im Ruhezustand und ohne Angstprovokation. Aussagekraft und Interpretierbarkeit dieser „Resting state“-Designs für psychiatrische Erkrankungen werden in der Literatur angezweifelt, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die therapeutische Intervention zu funktionellen neurologischen Veränderungen führt, die auch im Ruhezustand aktiv sind [58, 82].

Hinsichtlich der Ergebnisse der Bildgebungsstudien bleibt festzuhalten, dass die Datenlage mit den Ergebnissen der tierexperimentellen Extinktionsforschung vereinbar ist. Bei den Studien zur Spinnenphobie fällt bezüglich der Amygdala-Aktivität auf, dass sich bei SCHIENLE ET AL., GOOSSENS ET AL. und FURMARK ET AL. eine Aktivitätsabnahme findet, bei den Studien von PAQUETTE ET AL. und STRAUBE ET AL. hingegen jedoch nicht. Letztere sind zugleich die einzigen Studien, die Videoclips als – zeitlich ausgedehnte – Stimuli verwendeten. Somit muss hier an eine auch aus der Literatur bekannte zügige Habituation der Amygdala gedacht werden [28, 32]. Bezüglich der Rolle des mPFC liefert die Studie von SCHIENLE ET AL. mit der Erhöhung der mOFC-Aktivität bei Reizkonfrontation im Anschluss an die kVT einen starken Hinweis, dass die

Extinktion eine wesentliche Rolle bei der Expositionstherapie spielt und dass die entsprechenden Mechanismen speziessübergreifend sind.

### 1.3.3 Modell zur Wirkungsweise der Expositionstherapie

Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien sowie bildgebender Verfahren beim Menschen deuten darauf hin, dass die neuronalen Mechanismen der Extinktion speziessübergreifend sind. Zudem ist bekannt, dass Extinktion kein einfaches Verlernen einer ursprünglich bestehenden Verknüpfung ist, sondern dass es zu einer Bildung neuer Verknüpfungen kommt, die der konditionierten Angstreaktion entgegenwirken. Unter der Voraussetzung, dass die Extinktion – wie vielfach vermutet – den neuronalen Hauptmechanismus der Expositionstherapie darstellt, kann davon ausgegangen werden, dass es während der Exposition zur Bildung einer inhibitorischen Gedächtnisrepräsentation kommt, die einer exzitatorischen neuronalen Repräsentation, welche sich ihrerseits im Rahmen der Konditionierung gebildet hat, entgegenwirkt.

Es besteht somit bezüglich der Angstsymptomatik ein Wechselspiel zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Arealen. Aufgrund der diskutierten Literatur ergeben sich die in Tabelle 4 aufgeführten Gegenspieler, die ihrerseits das Substrat für die zu prüfenden Hypothesen darstellen (siehe Kapitel 1.4). Es wird davon ausgegangen, dass während der Expositionstherapie inhibitorische neuronale Verbindungen vom PFC zu den exzitatorischen Arealen aufgebaut werden. Bei anschließender Darbietung der vormals gefürchteten Reize fällt die Angstreaktion aufgrund der „erlernten“ Inhibition schwächer aus oder unterbleibt vollständig.

**Tab. 4:** Exzitatorische und inhibitorische neuronale Areale der Angst

Exzitatorische Areale	Inhibitorische Areale
Amygdala links und rechts	Ventromedialer PFC einschließlich:
Dorsaler ACC	- Medialer OFC
Posteriorer cingulärer Kortex	- Subcallosaler Kortex
Insulärer Kortex links und rechts	- Rostraler ACC
Hippocampus links und rechts	Gyrus frontalis superior
	OFC links und rechts

Wie bereits erwähnt, wird in der Literatur teilweise vermutet, dass die neuronalen Mechanismen der Expositionstherapie beim Menschen komplexer sind und sich nicht allein durch eine klassische Pawlow'sche Extinktion erklären lassen [168, 174]. Entsprechend wird beim Menschen davon ausgegangen, dass sowohl basale, speziesübergreifende Lernprozesse (Extinktion) als auch höhere kognitive Lernprozesse (Neubewertung, Umbewertung und andere Formen der Emotionsregulation) am Erfolg einer kVT einschließlich Expositionstherapie beteiligt sind. Diese Interpretation steht zunächst nicht im Widerspruch mit dem aufgeführten Modell, da der präfrontale Kortex als höchstes Kontrollzentrum für eine der Situation angemessene Handlungssteuerung angesehen wird und intensiv an der Regulation höher entwickelter emotionaler Prozesse beteiligt ist. Aufgrund neuerer Forschungsergebnisse sind hier allerdings im Unterschied zur Extinktion, die in erster Linie mit dem vmPFC in Verbindung gebracht wird, insbesondere die lateralen Anteile des PFC wie linker und rechter OFC von Relevanz [48, 78].

#### **1.4 Zielsetzung und Fragestellung**

Wie oben dargelegt, ist die In-vivo-Expositionstherapie eine wirksame Behandlungsform von Phobien. Forschungsansätze zur Erklärung der neurobiologischen Wirkungsweise beschränken sich bisher auf die Untersuchung des Extinktionslernens (a) im Tiermodell und (b) beim gesunden Probanden sowie (c) auf den Vergleich neurobiologischer Korrelate vor und nach einer verhaltenstherapeutischen Behandlung bei Patienten.

Trotz einer beträchtlichen Vielfalt der verschiedenen Designs sind der Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Ansätze Grenzen gesetzt. Die Validität der modellorientierten Ansätze (a) und (b) ist nicht belegt, da kein realer Therapieprozess zugrunde liegt und es nicht vollständig geklärt ist, inwieweit Expositionstherapie mit Extinktion gleichzusetzen ist. Die Verwertung von Ergebnissen der Tiermodell-Studien (a) setzt zudem die Annahme speziesübergreifender neuronaler Mechanismen voraus. Allerdings deuten gerade die Ergebnisse von Furchtkonditionierungs- und Extinktionsstudien mit gesunden menschlichen Probanden (b) auf die Bedeutung höherer kognitiver Prozesse wie bewusste Emotionsregulation, Umbewertung und das Wissen um Kontingenzen hin [48, 120]. Die Problematik der bisher durchgeführten Studien zum Extinktionslernen am Menschen (b) ist hingegen, dass während der Messungen entweder im Sinne eines „Resting state“-Designs gar keine Stimuli oder aber nur solche verwendet wurden, die in der Situation keine realen phobischen Ängste erzeugen (z. B. Bilder, Videofilme).

Klinische Studien zur Untersuchung der neuronalen Aktivität vor und nach einer Verhaltenstherapie bei phobischen Patienten (c) erfüllen prinzipiell die Forderung nach der Untersuchung der tatsächlichen Therapieprozesse beim Menschen. Allerdings ist hier eine isolierte Betrachtung der Effekte der – stets in eine kVT eingebetteten – Exposition unmöglich. Wie in Kapitel 1.3.2 beschrieben, kommen weitere Therapiekomponenten in Frage, die zu den neuronalen Veränderungen geführt haben können, und es ist unklar, welche Rolle der Faktor Zeit zwischen den Messungen spielt. Somit ergibt sich die Notwendigkeit einer Untersuchung, welche die Therapiekomponente isoliert und die neuronale Aktivität in ihrem zeitlich unmittelbaren Verlauf während der Therapie erfasst.

Es wird deutlich, dass weder die Modelle des Extinktionslernens noch die Prä-post-Studien zur Psychotherapie die Gesamtheit der an der Expositionstherapie beteiligten Mechanismen abbilden können. Folglich fehlen eindeutige Befunde, die zeigen, dass die Angstreduktion – wie oftmals angenommen – *während* einer Expositionstherapie durch die Inhibition Angst-assoziierter Areale wie der Amygdala mittels (medialer) präfrontaler Kortex-Areale bedingt ist.

Die Exposition agoraphobischer Patienten in der engen Röhre eines Kernspintomographen ermöglicht es, klinisch relevante Angst bis hin zu Panikattacken zu induzieren und die neurobiologischen Prozesse der in der Folge der spontan einsetzenden und therapeutisch wirksamen Angstreduktion unmittelbar zu erfassen.

Dieses Szenario stellt damit in nahezu idealer Weise ein experimentelles Modell dar, um im Verlauf von Entstehen und Abklingen klinisch relevanter Angst die Dynamik der Angstreaktion, ihrer peripher-vegetativen Korrelate und der Aktivität der mutmaßlich beteiligten Hirnregionen zu quantifizieren. Das hier angenommene antagonistische Prinzip der Angstreaktion im Sinne eines Wechselspiels zwischen exzitatorischen und inhibitorischen neuronalen Arealen kann dabei mit Hilfe von Korrelationsanalysen zwischen neuronaler Aktivität und Kennzahlen des aktuellen Angstlevels überprüft werden. Erstmals sollen die Parameter selbst als Prädiktoren für die neuronale Aktivität Verwendung finden, um individuell verschiedenen pathologischen Schweregraden und Verläufen innerhalb der Patientenpopulation Rechnung zu tragen. Die Erhebung der peripherphysiologischen Parameter (Herzrate und Hautleitwert) ermöglicht zudem eine Validierung des Verlaufes der subjektiven Angst und damit der tatsächlich durchgeführten Intervention.

Durch eine therapeutische Begleitung während der Exposition kommt das experimentelle Modell einer typischen im therapeutischen Alltag verwendeten In-vivo-Expositionstherapie sehr nahe.

Der methodische Ansatz ist somit von hoher ökologischer Validität und erlaubt durch die Erfassung der neuronalen Dynamik unmittelbar während des Therapieprozesses eine gute Interpretierbarkeit der Daten. Dadurch kann diese Studie neurobiologische Wirkfaktoren der Expositionstherapie identifizieren, was seinerseits zur Optimierung therapeutischer Verfahren beitragen kann.

Unter Berücksichtigung der Studienlage und des in Kapitel 1.3.3 aufgestellten Wirkmodells sind folgende Hypothesen zu prüfen.

- H1:** Während der Exposition ist die Aktivität (medialer) präfrontaler Kortex-Areale *negativ* mit der subjektiv empfundenen Angst (H1a) und der Herzrate (H1b) der Patienten korreliert.
- H2:** Während der Exposition ist die Aktivität von Amygdala, dACC, PCC, insulärem Kortex und Hippocampus *positiv* mit der subjektiv empfundenen Angst (H1a) und der Herzrate (H1b) der Patienten korreliert.

Zur Validierung des experimentellen Modells werden weiterhin folgende Hypothesen geprüft.

- H3:** Die Angstverläufe während der Untersuchung entsprechen denen einer konventionellen Expositionstherapie: Nach einem kurzzeitigen initialen Anstieg der Angstlevel-Parameter kommt es im Verlauf zum kontinuierlichen Abfall auf sehr niedrige Werte.
- H4:** Während der Exposition ist die subjektiv empfundene Angst positiv mit den peripherphysiologischen Parametern Herzrate (H4a) und elektrodermale Aktivität (H4b) korreliert.

## 2 Methodik

In diesem Kapitel werden die im Rahmen von Stichprobenbildung, Versuchsablauf sowie Datenerfassung, -auswertung und -darstellung verwendeten Methoden dargelegt. Kapitel 2.1 gibt dabei zunächst einen kurzen Überblick über das Design der Studie. Das Kapitel 2.2 befasst sich mit der Rekrutierung der Agoraphobie-Patienten und den relevanten Ein- und Ausschlusskriterien. In Kapitel 2.3 werden die psychologisch-diagnostischen Instrumente dargestellt, die vor und während der Expositionstherapie eingesetzt wurden. Die Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie und die in dieser Studie verwendeten Akquisitionsparameter sind Gegenstand des Kapitels 2.4. Der standardisierte Ablauf der durchgeführten Expositionstherapie im Kernspintomographen wird in Kapitel 2.5 beschrieben. In Kapitel 2.6 wird die statistische Datenanalyse einschließlich der Vorverarbeitung der funktionellen und peripherphysiologischen Daten behandelt. Der gewählte parametrische Modellierungsansatz und die unmittelbare Verknüpfung von Messinstrument und Stimulation bringen methodische Besonderheiten mit sich, die in Kapitel 2.7 abschließend zusammenfassend erörtert werden.

### 2.1 Studiendesign und Zielkriterien

Es wurden zehn Patienten mit einer nach DSM-IV diagnostizierten Agoraphobie einschließlich der Angst vor engen Räumen im Rahmen einer experimentellen, jedoch einer Standard-Therapie sehr ähnlichen In-vivo-Expositionstherapie der engen Röhre eines Kernspintomographen ausgesetzt. Bei laufender Messung der Gehirnaktivität per fMRT sollte durch die Situation klinisch relevante Angst induziert werden, wobei mit einer spontanen Angstabnahme im Verlaufe der Exposition gerechnet wurde. Es handelte sich um eine kontrollierte Studie mit einem parametrischen Modellierungsansatz.

Während der Exposition wurden neben den neuronalen Aktivierungen in den a priori definierten Zielregionen (Regions of Interest, ROI) simultan die subjektive Angst der Patienten sowie ihre peripher-vegetativen Korrelate erfasst und innerhalb der individuellen Angstverläufe der Patienten durch Regressionsanalysen miteinander in Beziehung gesetzt. Im Rahmen dieses parametrischen Modellierungsansatzes ergaben sich folgende *Zielkriterien* für die Analyse intra-individueller Korrelationen.

- Neuronale Aktivierungen in den Zielregionen (per fMRT)
- Subjektives Furchterleben (per numerischer Analogskala von 1 bis 10)
- Herzrate
- Elektrodermale Aktivität (Skin Conductance Level, SCL)

## 2.2 Versuchspersonen

Als Versuchspersonen wurden Patienten mit einer nach DSM-IV diagnostizierten Agoraphobie (DSM-IV 300.21 bzw. 300.22) rekrutiert. Die Agoraphobie musste sich unter anderem in einer Angst vor engen Räumen manifestieren. Die Studie fand monozentrisch an der Spezialambulanz für Angsterkrankungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt, da hier die bestmöglichen Voraussetzungen für die Rekrutierung und Untersuchung der erforderlichen Patientenstichprobe bestanden.

Gewählt wurden ausschließlich Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 18 Monate bereits an einer kognitiven Verhaltenstherapie (kVT) zur Behandlung der Agoraphobie an der genannten Spezialambulanz teilgenommen hatten. Diese Therapie erfolgt nach einem seit dem Jahr 2002 erfolgreich angewendeten standardisierten Protokoll, das auf den Behandlungsprinzipien von SCHNEIDER und MARGRAF [151] basiert und das für die gruppentherapeutische Arbeit modifiziert wurde. Sie setzt sich aus acht psychoedukativen Gruppensitzungen à 90 Minuten sowie drei therapeutisch begleiteten Expositionstrainings im Einzelsetting innerhalb von vier Wochen zusammen [77].

Es wurden nur Patienten ausgewählt, die trotz bereits absolvierter kVT noch eine ausreichende Restsymptomatik aufwiesen, um die Diagnosekriterien des DSM-IV für die Agoraphobie zu erfüllen. Dabei spielte es keine Rolle, dass sich die Anzahl der vermiedenen Situationen durch die Therapie in der Regel bereits stark vermindert hatte. Maßgeblich war, dass zum Zeitpunkt der Studie Angst vor einer Untersuchung im Kernspintomographen vorlag. Zusätzlich wurde ein Post-hoc-Analysekriterium verwendet, um nur Teilnehmer einzuschließen, bei denen davon auszugehen war, dass es im Rahmen der Untersuchung zu klinisch relevanter agoraphobischer Angst gekommen war: Patienten, deren subjektiver NAS-Angstwert (siehe Kapitel 2.3.2) während der gesamten Messung nicht den Wert 4 von 10 überschritt, wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.5).

Die Selektion von Patienten mit bereits absolvierter kVT war erforderlich, da eine Expositionstherapie im Kernspintomographen bei unbehandelten, voll symptomatischen Agoraphobie-Patienten schon aufgrund fehlender Vorerfahrungen mit einem entsprechenden Setting in der Literatur weder ethisch vertretbar noch klinisch sinnvoll ist. Die MRT-Untersuchung ist für nahezu alle klaustrophobischen Patienten noch stärker angstbesetzt als konventionelle Expositionstrainings, die in der Regel in Situationen des alltäglichen Lebens wie U-Bahn- oder Fahrstuhlfahrt durchgeführt werden. Anders als bei einer konventionellen Expositionstherapie ist auch der – für die ersten Expositionstrainings essenzielle – therapeutische Kontakt im Kernspintomographen aufgrund technischer Gegebenheiten nicht ununterbrochen möglich (siehe Kapitel 2.5). Zudem ist es nicht nur für eine Expositionstherapie im Allgemeinen, sondern auch speziell für eine möglichst reibungslose Versuchsdurchführung der vorliegenden Studie notwendig, dass die Patienten mit Prinzip, Ablauf und Wirksamkeit der Expositionstherapie bereits vertraut waren. Erst auf der Grundlage der therapeutischen Vorbehandlung war es möglich, dass sich Patienten mit agoraphobischer Restsymptomatik in einer für sie noch immer aversiven Situation ohne kontinuierliche therapeutische Unterstützung auf ihre Angst einlassen, ohne Vermeidungsstrategien anzuwenden oder die Situation zu verlassen.

Für die Durchführung einer Expositionstherapie ist keine weitere aktuelle medizinische Untersuchung erforderlich, da die körperliche Belastung durch eine Angstreaktion letztlich gering ist [40, 55]. Alle Patienten hatten bereits drei Expositionstrainings durchlaufen und damit ihre Belastungsfähigkeit nachgewiesen. Die physische Gesundheit für die Teilnahme an der Studie war sichergestellt, da eine alternative somatische Erklärung für die körperliche Symptomatik im Rahmen von Panikattacken innerhalb der vorangegangenen 18 Monate durch EKG, Labor und körperliche Untersuchung ausgeschlossen worden war. Zusätzlich wurden die Teilnehmer vor der fMRT-Messung erneut zu aktuellen körperlichen Symptomen befragt. Auch wurde ein psychopathologischer Befund erhoben, da schwere psychiatrische Erkrankungen außer Agoraphobie und Panikstörung ausgeschlossen werden sollten.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über direkte Ansprache von Patienten, die an der Gruppentherapie für Panikstörung und Agoraphobie teilgenommen hatten und die bei Therapieende noch eine ausreichende Restsymptomatik aufwiesen. Die Patienten wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Studienteilnahme nicht als Weiterführung der bereits absolvierten kVT aufzufassen war und dass sie damit auch keinerlei Einfluss auf die

Möglichkeiten zur Inanspruchnahme weiterer Expositionstherapien hatte. Eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 5.

**Tab. 5:** Ein- und Ausschlusskriterien für die Stichprobe

<b>Einschlusskriterien für die Stichprobe</b>
Vorliegen einer Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung gemäß DSM-IV (300.21 bzw. 300.22) einschließlich Angst vor engen oder geschlossenen Räumen
Teilnahme an einer kognitiven Verhaltenstherapie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am CCM der Charité innerhalb der vorangegangenen 18 Monate
Ausschluss einer somatischen Erklärung für die Panikattacken durch EKG, Labor und körperliche Untersuchung innerhalb der vorangegangenen 18 Monate
Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung nach Aufklärung
Ausreichende Fähigkeit zur Kommunikation mit dem Versuchsleiter
Alter: 18 bis 70 Jahre
<b>Ausschlusskriterien für die Stichprobe</b>
Physische Eigenschaften, die einer Untersuchung im Kernspintomographen entgegenstehen (Herzschrittmacher oder künstliche Herzklappe, Metallteile im Körper, nicht herausnehmbare Piercings etc.)
Körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schweregrad bei einer Expositionstherapie im Kernspintomographen zur Gefährdung des Patienten führen können (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz) oder Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben (Epilepsie, Hirntumor etc.)
Schwere psychiatrische Erkrankungen nach DSM IV außer Agoraphobie und Panikstörung, insbesondere Vorliegen einer anderen Angsterkrankung von behandlungsbedürftigem Schweregrad, Vorliegen einer majoren Depression (ab mittelgradig), Vorliegen einer Manie, Suchterkrankung, Zwangsstörung, Demenz oder Störung aus dem schizophrenen Formenkreis
Akute Suizidalität
Schwangerschaft
Mangelnde Einwilligungsfähigkeit
Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der fMRT-Studienteilnahme

## 2.3 Psychologisch-diagnostische Instrumente

### 2.3.1 Instrumente zur Beschreibung der Stichprobe

Am Versuchstag vor Beginn der Messung wurden für jeden Patienten durch einen eigens für die Studie konzipierten *allgemeinen Dokumentationsbogen* zunächst die relevanten Personendaten erfasst. Neben demographischen Daten wie Geschlecht und Alter wurden die für den technischen Ablauf relevanten Faktoren Größe und Gewicht sowie die evtl. für spätere Auswertungen zweckmäßigen Parameter Schulabschluss, Beruf, Händigkeit, Raucherstatus und aktuelle Medikation erfragt.

Die psychopathologische Diagnostik erfolgte anhand eines semi-strukturierten Interviews gemäß den Kriterien des DSM IV (Mini-International Neuropsychiatric Interview M.I.N.I. nach SHEENAN ET AL., deutsche Version 5.0 [154]) sowie anhand von zwei störungsspezifischen Fragebögen. Der zu diesem Zeitpunkt bestehende Schweregrad von Agoraphobie- und Paniksymptomatik wurde durch die *Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS)* von BANDELOW [8] erfasst. Diese in der klinischen Praxis etablierte Skala umfasst 13 Fragen mit einer fünfstufigen Likert-Skala (0 bis 4) und berücksichtigt die diagnostischen Kriterien von ICD-10 und DSM-IV.

Zur gezielten Erfassung von Intensität und Charakter des phobischen Vermeidungsverhaltens wurde mit dem *Mobilitätsinventar* [37] ein spezieller Agoraphobie-Fragebogen verwendet. Dieser Bogen listet 27 für Agoraphobie-Patienten typische gefürchtete Situationen auf. Für jede Situation wird der Grad der Vermeidung auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 1 (vermeide niemals) bis 5 (vermeide immer) angegeben, wobei jeweils zwischen Vermeidung in Begleitung und Vermeidung ohne Begleitung in der Situation unterschieden wird.

Zur Objektivierung des klinischen Gesamteindrucks wurde schließlich der *Clinical Global Impression Score (CGI)* verwendet [72]. Der Schweregrad der psychiatrischen Erkrankung wird dabei durch den Untersucher auf einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht krank) bis 7 (schwer krank) eingeschätzt.

### 2.3.2 Numerische Analogskala zur Erfassung der subjektiv empfundenen Angst

Numerische Analogskalen (NAS) bestehen aus einer aufsteigenden Zahlenfolge mit fest definiertem Start- und Endpunkt, die jeweils extreme Zustände eines subjektiven Empfindungsspektrums repräsentieren. Als reliable und valide Verfahren zur Abbildung von

Veränderungen in der subjektiven Wahrnehmung spielen NAS in Verhaltenstherapie, psychologischer Forschung sowie im Rahmen der Schmerztherapie in der klinischen Praxis eine große Rolle [70, 86].



**Abb. 1:** Numerische Analogskala zur Angabe der subjektiv empfundenen Angst (Angstwert)

Während der Exposition innerhalb des Kernspintomographen wurde die subjektive Angst der Patienten regelmäßig mit Hilfe einer zehnstufigen NAS mit Werten von 1 (keine Angst) bis 10 (stärkste vorstellbare Angst) erfasst (Abb. 1). Der dabei angegebene NAS-Wert wird in dieser Arbeit auch als „Angstwert“ bezeichnet. Die Anzeige der Skala innerhalb des Kernspintomographen erfolgte mit Hilfe der Versuchssteuerungs-Software *Presentation (Version 12.2, Neurobehavioral Systems Inc., Albany/CA, USA)* über einen Videoprojektor und ein Spiegelsystem. Die für den Patienten sichtbare Projektionsfläche der Größe 20 x 15cm war in einem Aufsatz auf der Kopfspule des Gerätes in einem Abstand von etwa 30cm vom Gesicht installiert.

Die Angabe der Angstwerte durch den Probanden erfolgte innerhalb des Kernspintomographen über eine MRT-geeignete Maus mit der rechten Hand in regelmäßigen Abständen (siehe Versuchsablauf, Kapitel 2.5). Mit Hilfe zweier Tasten war die Markierung des Angstwertes als farblich abgesetztes Kästchen im bzw. gegen den Uhrzeigersinn zu bewegen. Die kreisförmige Konstruktion der Skala diente der Vermeidung von Lateralisierungseffekten. Aus dem gleichen Grund sowie zur Förderung des Prozesses des aktiven Überdenkens der eigenen Angst entsprach der beim Erscheinen der Skala voreingestellte Wert nicht dem vorherigen, sondern wurde jeweils zufällig gewählt. Dadurch konnte des Weiteren ein längeres Ausbleiben der aktiven Mitarbeit des

Patienten (insbesondere durch Einschlafen in der Endphase der Messung) durch die Versuchsleiter mit hoher Wahrscheinlichkeit erkannt werden.

### **2.3.3 Pulsoxymetrie und elektrodermale Aktivität zur Beurteilung der vegetativen Erregung**

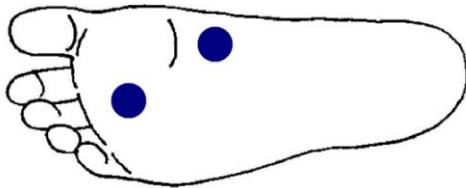
In Ergänzung zur Erfassung der subjektiv empfundenen Angst wurden zur Messung der vegetativen Erregung der Patienten als peripherphysiologische Parameter die Herzrate und die elektrodermale Aktivität aufgezeichnet.

Eine Erhöhung der Herzfrequenz gehört zu den möglichen vegetativen Symptomen von Angst und Panik. Dies ist Ausdruck der erhöhten Aktivität des Sympathikotonus [7, 20]. Die Pulsoxymetrie ist ein weit verbreitetes nicht-invasives Verfahren zur Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung bei gleichzeitiger Erfassung der Herzfrequenz. Die Aufzeichnung der Frequenz erfolgte im Rahmen der Studie durch das Faseroptik-Pulsoxymeter *Nonin 8600 FO* (*Nonin Medical Inc., Plymouth/MN, USA*). Anders als die Herzfrequenz wurde die Sauerstoffsättigung der Patienten nicht für spätere Auswertungen dokumentiert und diente lediglich als Parameter zur Überwachung der Atemfunktion. Der Clip zur Messung wurde an Zeige- oder Mittelfinger der linken Hand angebracht. Über ein Glasfaserkabel wurden die Daten an das die peripherphysiologischen Daten zusammenführende *BIOPAC MP150 Data Acquisition System* (*BIOPAC Systems Inc., Goleta/CA, USA*) weitergegeben.

Mit der elektrodermalen Aktivität (EDA) wurde ein weiteres peripheres Maß verwendet, das in der psychophysiologischen Grundlagenforschung zur Untersuchung von Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung und Emotionen seine Anwendung findet [46]. Bei Erregung kommt es unter sympathisch-cholinergischer Kontrolle vegetativer Steuerzentren typischerweise zu einer verstärkten Sekretion der ekkrinen Schweißdrüsen [23, 69]. Daraus folgt ein Absinken des elektrischen Leitungswiderstandes der Haut und damit ein erhöhter Hautleitwert. Der Hautleitwert des Menschen beträgt in Ruhe 0.25 bis 5  $\mu\text{S}$  und kann bei Erregung auf Werte über 20  $\mu\text{S}$  ansteigen.

Im Rahmen dieses Projektes wurde als EDA-Kenngröße zur Darstellung der sich im Zeitablauf ändernden Grundaktivität das tonische Maß Skin Conductance Level (SCL) gewählt. Im Unterschied zu ereignisorientierten Ansätzen, bei denen kurzfristige Änderungen im Sinne einer Skin Conductance Response (SCR) erfasst werden, wird dabei das ungefilterte Signal verwendet, um langsame Trends zu erkennen. Der SCL wurde über Ag-/AgCl-Elektroden an der medialen

Sohle des rechten Fußes der Patienten abgeleitet. Gemäß Abb. 2 wurde eine Elektrode in der Mitte zwischen Groß- und Kleinzehenballen, die andere im Abstand von vier Zentimetern im vorderen Drittel des Fußgewölbes platziert. Die möglichst weit von der Kopfspule entfernte Lokalisation diente dazu, Interferenzen mit dem Magnetfeld des Kernspintomographen zu minimieren. Zudem sollten bewegungsbedingte Artefakte reduziert werden, die bei einer Ableitung von einer oberen Extremität in höherem Ausmaß zu erwarten wären.



**Abb. 2:** Platzierung der SCL-Elektroden (blau) auf der Fußsohle der Versuchsteilnehmer

Zwischen den Elektroden wurde eine Messspannung von 0.5 Volt angelegt. Um thermoregulatorische Einflüsse zu vermeiden, wurde eine stabile Raumlufttemperatur von 20°C für alle Messungen sichergestellt. Die Daten wurden über ein Glasfaserkabel an das EDA-Verstärkermodul *BIOPAC GSR100C* und von dort ebenso wie die Herzfrequenz-Daten an das *BIOPAC MP150 Data Acquisition System* übermittelt. Alle hier integrierten peripherphysiologischen Daten wurden per Ethernetkabel an den Aufzeichnungsrechner weitergegeben. Dort wurden die Herzfrequenz- und EDA-Daten durch das Programm *BIOPAC AcqKnowledge (Version 3.9.1.6)* erfasst und dargestellt. Als Abtastraten wurden jeweils 1000 Datenpunkte pro Sekunde gewählt. Parallel dazu wurden vom Präsentationsrechner Triggersignale zum Start und Ende jeder Session sowie zum Start und Ende jeder Anzeige der NAS über das Akquisitionssystem an den Peripherphysiologie-Rechner übermittelt und parallel zu Herzrate und EDA und erfasst. Dadurch konnte in späteren Auswertungen eine zeitliche Zuordnung der peripherphysiologischen Daten zum Versuchsablauf erfolgen.

## 2.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

### 2.4.1 Physikalische Grundlagen der fMRT-Technik

Dieser Abschnitt beinhaltet eine stark vereinfachte Darstellung der physikalischen Prinzipien der fMRT-Technik. Ausführliche Erläuterungen finden sich in [81] und [87].

Die MRT beruht darauf, dass bestimmte Atomkerne eines untersuchten Gewebes gezielt elektromagnetisch angeregt werden und daraufhin ein messbares Signal abgeben. Die für die MRT grundlegende physikalische Eigenschaft ist dabei die Eigenrotation (Kernspin) von Wasserstoffkernen (Protonen). Da es sich bei Protonen um elektrische Dipole handelt, entsteht durch den Kernspin ein eigenes Magnetfeld.

Im Rahmen der MRT wird ein starkes äußeres Magnetfeld (in z-Richtung, d. h. längs der Röhre des Kernspintomographen) angelegt. Dadurch richten sich die in den organischen Geweben in unterschiedlicher Konzentration vorhandenen Protonen entweder parallel (in z-Richtung) oder antiparallel (entgegen der z-Richtung) aus. Dies geschieht mit einem leichten Überhang in z-Richtung, so dass in dieser Richtung eine Nettomagnetisierung (Longitudinalmagnetisierung) resultiert. Zusätzlich beginnen die Protonen, mit einer zur Stärke des äußeren Magnetfeldes proportionalen Frequenz (Präzessionsfrequenz) um die z-Achse zu rotieren. Trotz der einheitlichen Ausrichtung rotieren die Protonen nicht gemeinsam um die z-Achse, sie sind außer Phase. Dadurch kann zunächst kein Magnetfeld orthogonal zum externen Feld in der x-y-Ebene (Transversalmagnetisierung) entstehen.

Zur Erzeugung eines magnetischen Bildsignals wird nun ein elektromagnetischer Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) eingestrahlt, dessen Frequenz exakt der Präzessionsfrequenz der Protonen entspricht. Einige Protonen absorbieren die Energie und kippen aus dem parallelen in den antiparallelen Zustand, wodurch sich die Longitudinalmagnetisierung verringert. Zudem wird die Präzessionsbewegung der Protonen synchronisiert, so dass sich über einen Summationseffekt senkrecht zum externen Magnetfeld eine Transversalmagnetisierung aufbaut.

Wird der HF-Impuls wieder abgeschaltet, kehren die Protonen in ihren ursprünglichen Zustand zurück. Die Longitudinal- bzw. T1-Relaxation bezeichnet dabei den Vorgang, dass sich die durch den HF-Impuls in den antiparallelen Zustand versetzten Protonen sukzessive wieder parallel zum externen Magnetfeld ausrichten, wodurch die Longitudinalmagnetisierung wieder zunimmt. Die aufgenommene Energie wird wieder abgegeben und kann gemessen werden. Durch die ebenfalls mit Beendigung des HF-Impulses einsetzende Transversal-(T2-)Relaxation nimmt die Transversalmagnetisierung wieder ab, da die Protonen aufgrund von Inhomogenitäten im Magnetfeld wieder außer Phase geraten. Die während dieses Vorgangs frei werdende Energie kann ebenfalls gemessen werden. Verschiedene Flüssigkeiten und Gewebearten (z. B. Blut, Liquor, graue Hirnsubstanz) haben jeweils unterschiedlich lange, charakteristische T1- bzw. T2-

Zeiten, d. h. Zeitkonstanten für den Aufbau der Longitudinal- bzw. Abbau der Transversalmagnetisierung.

Die von den Wasserstoffkernen abgegebenen elektromagnetischen Wellen induzieren einen Strom in der Empfängerspule. Mittels Fourier-Transformation wird die im Signal vorhandene Information in Ortskoordinaten zurückgerechnet, wodurch ein Bild konstruiert werden kann. Die Unterschiede in den Signalintensitäten der verschiedenen Stoffe, die aus den unterschiedlichen T1- und T2-Zeiten und der Protonendichte resultieren, stellen die Grundlage für den Kontrast des Bildes dar. Durch verschiedene Sequenztypen und -parameter können unterschiedlich gewichtete Bilder (T1, T2, T2\*) erzeugt werden. Im Rahmen der funktionellen Kernspintomographie wird die T2\*-Gewichtung verwendet, da sie sensitiv für Veränderungen der Sauerstoffsättigung im Blut ist (BOLD-Signal, siehe Kapitel 2.4.2).

Aufgrund der relativ langen Relaxationszeiten können einzelne Aufnahmen nur in einem gewissen zeitlichen Abstand gemacht werden. Für die Abbildung neurophysiologischer Prozesse, wie sie im Rahmen der funktionellen MRT erfasst werden, ist dagegen eine verhältnismäßig hohe zeitliche Auflösung nötig. Dies kann durch unterschiedliche Verfahren erreicht werden. Beim Gradienten-Echo-Prinzip werden durch das kurzzeitige Anlegen zusätzlicher starker Magnetfelder gezielt Inhomogenitäten erzeugt, die zu einem schnelleren Dephasieren der Protonen führen. Die echoplanare Bildgebung (Echo Planar Imaging, EPI) bietet durch das Anlegen mehrerer externer Magnetfelder die Möglichkeit, mehrere, bei der Single-Shot-EPI sogar alle Schichten nach nur einem Anregungsimpuls zu messen.

#### **2.4.2 Blood Oxygen Level Dependent Signal (BOLD)**

Der Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-Effekt lässt sich im Rahmen der fMRT zur Aktivitätsmessung von Gehirnregionen nutzen. Bei Aktivität von Nervenzellen steigen der zerebrale Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen an, um die Zellen kompensatorisch mit Sauerstoff und Glucose zu versorgen. Dies wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet [57]. Von Bedeutung ist dabei, dass sich die magnetischen Eigenschaften des eisenhaltigen Sauerstoffträgers Hämoglobin im Blut in Abhängigkeit vom Oxygenierungsgrad verändern. Oxygeniertes Hämoglobin (oxyHb) ist dimagnetisch und hat damit kaum Einfluss auf das Magnetfeld. Wird Sauerstoff abgegeben, wird das (nunmehr desoxygenierte) Hämoglobin (desHb) paramagnetisch. Je mehr desHb sich im Blut befindet, desto stärker interferiert dessen Magnetfeld mit dem statischen Feld des Kernspintomographen und das elektromagnetische

Signal verschlechtert sich. Steigt dagegen die Konzentration des oxyHb, wird das Magnetfeld homogenisiert und das Signal verstärkt sich im entsprechenden Areal. In der funktionellen Kernspintomographie lässt sich das BOLD-Signal gut mit T2\*-gewichteten MRT-Sequenzen erfassen.

Dass das BOLD-Signal einer neuronal aktivierten Region trotz der Desoxygenierung in der entsprechenden Hirnregion *ansteigt*, ist darauf zurückzuführen, dass es kompensatorisch zu einem überschießenden Anstieg von Blutfluss und Blutvolumen kommt, wodurch die Konzentration des desHb letztlich abfällt. Der Beginn dieser hämodynamischen Antwort (Hemodynamic Response Function, HRF) nach Nervenzellaktivität hat typischerweise eine Latenz von etwa zwei Sekunden; die größte Amplitude wird nach etwa sechs bis acht Sekunden erreicht [74]. Da die exakte Form der individuellen HRF der Versuchsteilnehmer nicht bekannt ist, wird zur Schätzung der neuronalen Aktivität in der Regel eine Funktion verwendet, die im Populationsmittel den kleinsten Abweichungsfehler produziert.

### 2.4.3 fMRT-Datenakquisition

Zur Erhebung der fMRT-Daten im Rahmen dieser Studie wurde ein 1.5-Tesla-Magnetresonanztomograph des Typs *Sonata Maestro Class* der Firma *Siemens AG, Erlangen* mit einer Standard-Kopfspule (*Siemens CP Head Array*) und der Steuerungssoftware *Syngo MR 2004A* verwendet.

Vor Beginn der funktionellen Messungen wurden T1-gewichtete Übersichtsbilder (*Localizer*) in den drei Raumebenen aufgenommen, um die Schichten in der sagittalen Ebene parallel zur AC-PC-Linie auszurichten (Verbindungsline zwischen Commissura anterior und Commissura posterior nach TALAIRACH UND TOURNOUX [166]). Anschließend wurde das Magnetfeld homogenisiert (*Shimming*).

Während der nun folgenden 315-sekündigen fMRT-Sessions wurden die funktionellen Bilder durch eine T2\*-gewichtete Single-Shot Gradient-EPI-Sequenz erfasst. Zur Abdeckung aller Hirnbereiche wurden 30 Schichten in absteigender Folge akquiriert. Die Schichtdicke betrug 4mm bei einem Schichtabstand von 1mm. Die Repetitionszeit (Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen einer Schicht) TR betrug 3000ms, die echte Akquisitionszeit 2900ms, die Echozeit (Zeit zwischen Impuls und Echo) TE 59ms, der Flipwinkel (Auslenkung der Magnetisierung von der Längsrichtung nach Ende des Impulses) 90° und die Größe der

Volumenelemente (Voxel) 3 x 3 x 4mm. Die Bildmatrix in x-y-Ebene betrug 64 x 64 Voxel und das Field of View (Sichtfeld) FOV damit 192 x 192mm.

Entsprechend der TR von drei Sekunden wurden innerhalb einer 315-Sekunden-Session 105 Volumina erfasst. Um Sättigungseffekte durch T1-Sättigung zum Messbeginn auszuschließen, wurden die ersten beiden Volumina jeder Session verworfen. Die letzten drei Volumina wurden ebenfalls verworfen, so dass sich eine für die statistischen Auswertungen relevante Messzeit von 300 Sekunden ergab.

## 2.5 Versuchsaufbau

Vor Beginn der Untersuchung erfolgte die Erfassung der aktuellen Symptomatik durch ein diagnostisches Gespräch und die in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Fragebögen. Im Anschluss hatten die Untersuchungsteilnehmer die Einverständniserklärung zur Studie sowie einen Kernspintomographie-Aufklärungsbogen zu lesen und zu unterschreiben. Zusätzlich erfolgte nochmals eine mündliche Aufklärung über eventuelle Risiken der fMRT-Messung und deren Ablauf. Die Patienten wurden auf die Freiwilligkeit der Untersuchung hingewiesen und über datenschutzrechtliche Bestimmungen informiert.

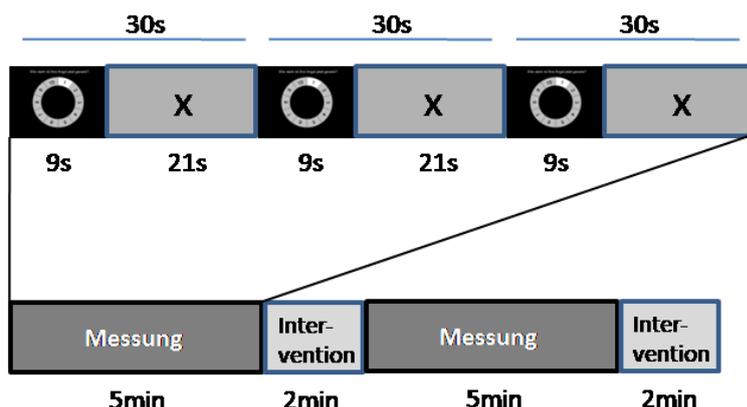
Alle Teilnehmer durchliefen dasselbe Versuchsprotokoll. Vor Beginn der Messung wurden die Patienten im Vorraum der MRT-Anlage mit der Bedienung der NAS vertraut gemacht. Über einen Zeitraum von drei Minuten wurden sechs Angstwerte der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Angst erfasst. Zur Gewinnung basaler peripherphysiologischer Daten erfolgte währenddessen bereits die Erfassung von EDA und Herzrate.

Im Anschluss wurden die Teilnehmer gebeten, sich in den Kernspintomographen zu begeben. Zur Reduktion der in größerem Ausmaß zu erwartenden Bewegungsartefakte wurde der Kopf bestmöglich immobilisiert. Neben der seitlichen Fixierungseinrichtung der Spule wurde Klebeband verwendet, das quer über der Stirn der Patienten verlief.

Nach der Positionierung des Patienten innerhalb der 170cm langen und 56cm durchmessenden Röhre wurden zunächst die Routinen zur Schichtpositionierung und Magnetfeldhomogenisierung durchgeführt, was insgesamt etwa 1:10 Minuten in Anspruch nahm. Herzrate und elektrodermale Aktivität wurden während der gesamten Untersuchung kontinuierlich aufgezeichnet.

Die Akquisition der fMRT-Daten erfolgte wie in Abschnitt 2.3.3 geschildert in hintereinander geschalteten fMRT-Sessions à 315 Sekunden (5:15 Minuten, im Folgenden auch als „5-Min-

Session“ bezeichnet). Innerhalb der 5-Min-Sessions wurde die subjektive Angst der Patienten alle 30 Sekunden über die NAS (vgl. Kapitel 2.3.2) erfasst. Die NAS erschien für jeweils neun Sekunden. In den restlichen 21 Sekunden jedes 30-Sek-Intervalls wurde ein Fixationskreuz angezeigt, um die Augenbewegungen der Patienten zu minimieren (Abb. 3, oberer Teil). In jeder 5-Min-Session erschien die Skala erstmals nach sechs Sekunden, so dass insgesamt jeweils elf Skalen pro Session von den Teilnehmern bearbeitet wurden.



**Abb. 3:** fMRT-Design. Oben: 5-Min-Session, gegliedert in zehn (hier nur drei dargestellt) 30-Sek-Intervalle mit jeweils einer Skala- (neun Sekunden) und einer Fixationskreuz-Anzeige (21 Sekunden). Unten: fMRT-begleitete Exposition, gegliedert in mindestens acht (hier nur zwei dargestellt) 5-Min-Sessions. Zwischen den 5-Min-Sessions fanden die therapeutischen Interventionen statt.

Während der gesamten Untersuchung befand sich eine in der Durchführung von Expositionstherapien erfahrene Psychologin am Kopfende des Patienten. Da ein verbaler Kontakt zur Therapeutin während der Sessions aufgrund des lauten Geräusches der EPI-Messung, zu erwartender Bewegungsartefakte und unerwünschter neuronaler Aktivierungen nicht sinnvoll war, wurde zwischen den Sessions jeweils eine zweiminütige Messpause eingelegt (siehe Abb. 3, unterer Teil). In diesen Pausen wurden die für eine Expositionstherapie erforderlichen therapeutischen Interventionen durchgeführt. Der Patient verblieb währenddessen stets innerhalb des Kernspintomographen. Durch den therapeutischen Einfluss bot sich die Möglichkeit, die Untersuchung in weiten Teilen entsprechend dem in der Spezialambulanz für Angsterkrankungen am Campus Mitte der Charité etablierten Standard für Expositionen zu gestalten. Die Tabelle 6 zeigt die an die jeweils vorliegende Angststärke der Patienten angepassten Interventionen und ihre Reihenfolge: Bei extremer Angst wurde unterstützend auf den Patienten eingewirkt, sofern ein frühzeitiger Abbruch der Expositionstherapie und damit ein

mangelhaftes Therapieergebnis drohte (A). Bei geringer Angst wurde der Patient dagegen darin unterstützt, seine aufkommenden Ängste in voller Stärke zuzulassen, ohne sich dabei abzulenken, sich zu beruhigen oder den Kernspintomographen zu verlassen (B).

**Tab. 6:** Therapeutische Interventionen während der Expositionstherapie

<b>(A) Angst wird so stark, dass der Patient die Situation verlassen möchte</b>
1. Patient wird bestärkt, dass er es schaffen kann und in vorangegangenen Expositionen bereits geschafft hat.
2. Patient wird erinnert, dass er an Angst nicht sterben kann.
3. Patient wird erinnert, dass das Bewältigen der Angst langfristig zu einer Besserung der Erkrankung führt.
4. Patient wird ermutigt, zwei weitere Minuten durchzuhalten und dann erneut zu entscheiden.
<b>(B) Angst steigt nicht höher als auf den Wert „4“</b>
1. Patient wird gefragt, ob er sich gedanklich ablenkt oder selbst beruhigt; Lenkung der Aufmerksamkeit auf den phobischen Hinweisreiz (Enge der Röhre).
2. Patient wird zur Imagination von gefürchteten Situationen angeleitet (z. B. „Die Elektronik könnte versagen und die Untersuchungs-liege in der Röhre stecken bleiben.“).
3. Patient wird während der 5-Min-Session im Untersuchungsraum (mit Notfallknopf) allein gelassen.

Die Dauer der Interventionen konnte bei zusätzlichem therapeutischem Bedarf verlängert werden. Während der Sessions selbst erlaubten es zwei zuvor vereinbarte Handzeichen dem Patienten, die Therapeutin in sein Blickfeld zu rufen oder um einen Abbruch der Messung zu bitten. Obwohl die Teilnehmer zu einem Verbleib in der phobischen Situation bewegt werden sollten, blieb die Entscheidung über einen Abbruch der Exposition zu jedem Zeitpunkt beim Patienten.

Das Ziel der Expositionstherapie war es, (a) bei den Patienten eine klinisch relevante Angst hervorzurufen und sie (b) bis zum vollständigen Abklingen ihrer Angst der gefürchteten Situation auszusetzen. Entsprechend der therapeutischen Praxis der Spezialambulanz für Angsterkrankungen am Campus Mitte der Charité ist bei einem Angstverlauf, der nicht mindestens den Wert „5“ erreicht, die Angst durch Interventionen weiter zu steigern. Wurde innerhalb dieser Studie trotz therapeutischer Interventionen dieser Wert nicht erreicht, war das Kriterium der klinisch relevanten Angst (a) nicht erfüllt. Es war in diesem Fall davon

auszugehen, dass es sich nicht um eine Expositionstherapie im klassischen Sinne handelte, bei der die gesuchten neuronalen Mechanismen erfasst werden können. Somit wurden Studienteilnehmer, bei denen die Angst nicht über den Wert „4“ hinaus gesteigert werden konnte, nicht in die statistische Analyse eingeschlossen.

Das Kriterium der vollständig abgeklungenen Angst (b) wurde als erfüllt angesehen, wenn innerhalb einer Session als Angstwert durchgehend „1“ und in dem dieser vorausgegangenen Session maximal „2“ angegeben worden war. Ebenfalls abgebrochen werden konnte bei drei aufeinander folgenden Sessions mit einem maximalen Angstwert von „2“. Unabhängig von diesen Abbruchkriterien wurden mindestens acht Sessions aufgezeichnet, so dass sich eine minimale Untersuchungsdauer von insgesamt 8 x 5:15 Min (Sessions) zuzüglich 7 x 2:00 Min (Interventionen) = 56 Min ergab.

Kriterien für einen außerplanmäßigen vorzeitigen Abbruch der Exposition war der explizite Patientenwunsch sowie das Auftreten einer Dissoziation, welche allerdings aufgrund der bereits durchgeführten Expositionen im Rahmen der vorangegangenen kVT unwahrscheinlich war. Darüber hinaus war die Exposition im Fall des Auftretens eines medizinischen Notfalls selbstverständlich ebenfalls abubrechen. Dies war jedoch aufgrund der bereits erfolgten Expositionen und der medizinischen Vorbefunde ebenfalls sehr unwahrscheinlich.

Im Anschluss an die Untersuchung bot sich für die Patienten in einem kurzen Gespräch die Möglichkeit, Ihr Erleben der Expositionstherapie zu reflektieren. Es wurde besprochen, ob die Notwendigkeit zu einer weiteren Behandlung besteht. Bereits im Vorfeld wurden die Teilnehmer gebeten, im Anschluss an die Untersuchung keine Fahrzeuge oder andere Maschinen zu bedienen, da nach starkem Furchterleben Erschöpfung und Konzentrationsverlust auftreten können.

## **2.6 Statistische Datenanalyse**

### **2.6.1 Verwendete Software**

Alle Auswertungen erfolgten mit Hilfe von auf *Windows XP, Service Pack 3 (Microsoft Corporation, Redmond/WA, USA)* laufender Software. Die fMRT-Daten wurden durch die Anwendung *Statistical Parametric Mapping (SPM) 5 (Wellcome Institute of Neurology at University College London, GB)* vorverarbeitet und ausgewertet. SPM5 basiert auf der Software

*MATLAB* (The MathWorks Inc., Natick/MA, USA). In dieser Studie wurde die MATLAB-Version *R2007a* verwendet. Zur Korrektur von Bewegungsartefakten wurde zusätzlich die *FMRIB Software Library (FSL)* der *FMRIB Analysis Group, Oxford, GB* eingesetzt. Die peripherphysiologischen Daten wurden ebenfalls mit MATLAB ausgewertet. Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse der statistischen Analyse der funktionellen Daten wurde der NIfTI-Viewer *MRIcron* (Version 2, Christopher Rorden, Georgia Institute of Technology, Atlanta/GA, USA) verwendet.

### **2.6.2 Vorverarbeitung der funktionellen Bilddaten**

Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten umfasste die Bewegungs- und Akquisitionzeitkorrektur, das Überführen der Bilder in den MNI-Standardraum zum personenübergreifenden Vergleich und das Glätten der Daten. In die Vorverarbeitung gingen nur Sessions ein, die eine Varianz im Angstwert zeigten – bei durchgängiger Angabe des gleichen Angstwertes über eine komplette Session wurde diese aus der Analyse ausgeschlossen.

Der Korrektur der Bewegungsartefakte (*Realignment*) kam im Rahmen der Vorverarbeitung der funktionellen Daten eine besondere Bedeutung zu. Bei starker Angst, wie sie im Rahmen einer Expositionstherapie entsteht, ist mit dem Auftreten eines Tremors und somit – trotz der bestmöglichen Immobilisation des Kopfes – mit merklichen Kopfbewegungen zu rechnen. Daher wurden die Daten bereits auf Sessionebene in den First-Level-Modellen auf Bewegungsartefakte untersucht. Mit Hilfe des FSL Artifact Correction Tool (FACT) wurden zunächst Volumina, innerhalb derer die Bewegung um mehr als das Dreifache vom Median der Bewegung dieser Versuchsperson abwichen, für die weitere statistische Auswertung durch SPM5 im Modell als Ausreißer deklariert [175]. In einem nächsten Schritt wurden komplette Sessions verworfen, sofern der Wert des Medians über 5mm betrug oder wenn mehr als 10 Volumina innerhalb der Session als Ausreißer deklariert worden waren. Die Daten einer Versuchsperson wurden komplett aus der weiteren Analyse entfernt, wenn im Anschluss an diese Prozedur weniger als drei Sessions übrig blieben. Für die verbliebenen Versuchspersonen wurden die Parameter durch eine gesonderte Matrix angepasst, in der die entfernten Sessions gekennzeichnet wurden. Im Anschluss an die Bewegungskorrektur durch FACT wurden sechs Bewegungsparameter (Translation und Rotation jeweils in x/y/z-Richtung) berechnet, die später als zusätzliche Regressoren in das Modell eingeschlossen wurden. Die weitere Vorverarbeitung wurde auf Sessionebene fortgeführt.

Handelt es sich bei EPI-Scans um Schichtmessungen, bei denen das Signal zur Darstellung unterschiedlicher Schichten nicht demselben Messvorgang entspringt, sondern zu voneinander abweichenden Zeitpunkten aufgenommen wird, muss dies in einer Akquisitionszeitkorrektur (*Slice Time Correction*) berücksichtigt werden. Diese wurde wie in SPM5 üblich standardmäßig durchgeführt, blieb jedoch letztlich ohne Effekt, da eine Single-Shot-EPI verwendet wurde (vgl. Kapitel 2.4.1 und 2.4.3).

Für statistische Analysen auf Gruppenebene ist eine *Normalisierung* erforderlich, da sich menschliche Gehirne in ihrer individuellen Form und Größe unterscheiden [31]. Durch die Abbildung identischer anatomischer Strukturen verschiedener Gehirne aufeinander wird gewährleistet, dass sich die untersuchten Hirnregionen jeweils an einem bestimmten, durch ein Koordinatensystem festgelegten Ort befinden. Im Rahmen der statistischen Vorverarbeitung dieser Studie wurde das erste durch Realignment modifizierte Volumen mittels einer linearen Zwölf-Parameter-Transformation auf das *MNI-EPI-Template 152T1* normalisiert [6]. Dieses auf T1-gewichteten Messungen von 152 Probanden basierende Bezugssystem des *Montreal Neurological Institute* dient in der fMRT-Forschung als Standardvorlage. Die Voxelgröße wurde dabei von 3 x 3 x 4mm auf 3 x 3 x 3mm heruntergerechnet. Die auf diese Weise gewonnenen Transformationsparameter wurden anschließend auf alle anderen Volumina der Session angewandt.

Der letzte Schritt der Vorverarbeitung bestand in der räumlichen Glättung der Daten (*Smoothing*). Das Smoothing kann durch die Verrechnung des Bildgrauwertes eines Voxels mit dem seiner benachbarten Voxel das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Sensitivität der statistischen Analyse erhöhen. Zudem verbessern sich in der Regel die Ergebnisse der Normalisierung [60]. Zur Glättung wurde die SPM5-Routine „Smoothing“ mit einem Gauss'schen Kernel mit einer Halbwertsbreite (*Full Width at Half Maximum, FWHM*) von 9mm verwendet.

### **2.6.3 Vorverarbeitung der peripherphysiologischen Daten**

Vor der statistischen Analyse wurden die peripherphysiologischen Daten in eine Form gebracht, die eine Korrelationsanalyse mit dem Angstwert (Herzrate und SCL) und eine Verwendung im Allgemeinen Linearen Modell (nur Herzrate) ermöglichten.

Die Herzrate (HR) wurde wie oben beschrieben während der gesamten Messung kontinuierlich aufgezeichnet. Nach der Durchsicht der Messverläufe innerhalb des Aufzeichnungsprogramms

Acqknowledge und dem Ausschluss von bewegungs- und MRT-bedingten Artefakten wurde die Vorverarbeitung der Daten mit Hilfe des Programms MATLAB durchgeführt.

Anhand der Marker für Sessionstart und -ende wurden die 315-Sekunden-Sessions aus dem Gesamtverlauf extrahiert. Jede Session wurde mit Hilfe des Markers für den jeweiligen Start der Anzeige der NAS in zehn 30-Sekunden-Intervalle unterteilt. Zur Berechnung der durchschnittlichen Herzrate innerhalb dieser Intervalle (im Folgenden als „30-Sek-HR“ bezeichnet) wurden die mit der Systole einher gehenden Maxima (R-Zacken) aus dem Verlauf ausgelesen. Der Verlauf der Herzrate wurde anschließend durch die hochgerechnete Anzahl der R-Zacken pro Minute für jeden 30-Sek-HR-Wert dargestellt.

Zusätzlich zur Herzrate wurde die elektrodermale Aktivität in Form des SCL während der Exposition aufgezeichnet. Die SCL-Daten wurden wie die Daten der Herzrate auf Intervallebene aufbereitet. Innerhalb der 30-Sekunden-Intervalle wurde jeweils das arithmetische Mittel der 30.000 Datenpunkte („30-Sek-SCL“) berechnet.

#### 2.6.4 Modellierung

Die statistische Auswertung der vorverarbeiteten Daten erfolgte in zwei Ebenen auf der Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (ALM). Das Prinzip der im ALM verwendeten statistischen Tests besteht in einer Zerlegung der beobachteten Daten in verschiedene Varianzanteile, um diese miteinander zu vergleichen [61]. Im Rahmen statistischer Analysen der funktionellen MRT wird dabei davon ausgegangen, dass sich die Varianz der BOLD-basierten Signalintensität (abhängige Variable)  $y_i$  in jedem einzelnen Voxel eines Versuchsteilnehmers  $i$  zu einem bestimmten Zeitpunkt durch eine Linearkombination vorgegebener Regressoren (unabhängige Variablen, Prädiktoren)  $x_{ip}$  und zu schätzenden Parametern (Beta-Gewichte)  $\beta_{ip}$  erklären lässt. Der Mittelwert der Zeitreihe in einem Voxel wird durch eine Konstante  $c$  angepasst, da nur Schwankungen der Signalintensität, nicht aber der Mittelwert selbst interessiert. Da das damit formulierte lineare Modell nur eine Schätzung des wahren Wertes  $y_i$  darstellt, wird in einem Fehlerterm  $\varepsilon_i$  die Differenz zwischen Modell und dem wahren Wert festgehalten. Die Parameter  $\beta_{ip}$  werden im ALM nach der Methode der kleinsten Quadrate so geschätzt, dass der Fehlerterm  $\varepsilon_i$  minimal und damit gleichzeitig die durch die Parameter erklärte Varianz maximal wird. Durch Anwendung der Gaussian Field Theory können die  $\beta$ -Werte gegen die Nullhypothese (zufällige Verteilung der  $\beta$ -Werte) auf Signifikanz geprüft werden.

Durch dieses Vorgehen können neuronale Regionen identifiziert werden, die während bestimmter Ereignisse ein signifikant höheres bzw. niedrigeres BOLD-Signal aufweisen oder innerhalb derer die Stärke des BOLD-Signals mit einem weiteren externen Parameter korreliert. Grundsätzlich problematisch ist bei der Verwendung des ALM in der funktionellen Bildgebung, dass es die Annahme der statistischen Unabhängigkeit der Voxel voraussetzt, die einerseits aufgrund der räumlichen Korrelation der neuronalen Aktivität, andererseits infolge der Interpolations- und Glättungsprozeduren der Vorverarbeitung nicht bestehen kann. Darüber hinaus besteht das Problem der multiplen Vergleiche: Jedes Voxel wird einzeln auf statistische Signifikanz überprüft, so dass bei einer Anzahl von  $64 \times 64 \times 30 = 122.880$  Voxeln und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 mit über 6.000 falsch-positiv klassifizierten Voxeln zu rechnen ist. Diese Problematik lässt sich durch unterschiedliche Verfahren berücksichtigen [81]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die in SPM5 integrierte *Random Field Theory (RFT)* verwendet [30]. Dieses Verfahren schätzt anhand der Voxelzahl und des Glättungskerns die räumliche Korrelation der Daten und legt darauf basierend einen korrigierten Schwellenwert fest [176]. Das Prinzip der *Family Wise Error Rate (FWE)* liefert dabei (bei einem Signifikanzniveau von  $p_{(FWE)} = 0.05$ ) die Antwort auf die Frage, wie hoch der t-Wert sein muss, damit bei den gegebenen Eigenschaften des Bildes im Durchschnitt 95 von 100 Bildern keine differenzielle Aktivierung zeigen, während fünf von ihnen ein oder mehrere überschwellige Voxel aufweisen, obwohl in Wahrheit kein einziges Voxel überschwellig aktiv ist.

Durch die Verwerfung der ersten beiden Volumina einer 315-Sekunden-Session wurde auch der erste der elf Angstwerte nicht in die Analyse einbezogen. Somit ergab sich eine für die Auswertung relevante Anzahl von zehn 30-Sekunden-Intervallen pro Session. Die 30-Sekunden-Intervalle wurden definiert als Zeitraum der Skala (neun Sekunden) gemeinsam mit der nachfolgenden Fixationsphase (21 Sekunden).

Der innerhalb von SPM5 festzulegende Highpass-Filter wurde auf  $2^{13} = 8192$  Sekunden gesetzt und hatte damit praktisch keinen Einfluss auf die Analyse. Dies war erwünscht, da im Rahmen der Messungen langsame Trends und keine kurzfristigen Schwankungen wie in einem ereignisorientierten Szenario untersucht werden sollten. Als Hemodynamic Response Function (vgl. Kapitel 2.4.2) wurde die durch SPM5 bereitgestellte Standard-HRF verwendet.

### **First-Level-Modelle**

Für jeden Versuchsteilnehmer und für jede EPI-Serie (5-Min-Session) erfolgte die Modellierung der Daten mit Hilfe des ALM. Die Signalverläufe der Sessions wurden als zusammenhängend modelliert, wobei auch Effekte der Sessions selbst getestet wurden. Angstwert und Herzrate dienten zunächst der Erstellung getrennter Modelle auf Einzelsubjektebene. In beiden Ansätzen wurden als zusätzliche Regressoren lediglich solche zur Varianzreduktion in das Modell eingeschlossen. Dies waren die durch die FACT-Bewegungskorrektur identifizierten Ausreißer und die im Rahmen des weiteren Realalignments berechneten sechs Bewegungsparameter (Translation und Rotation jeweils in x/y/z-Richtung).

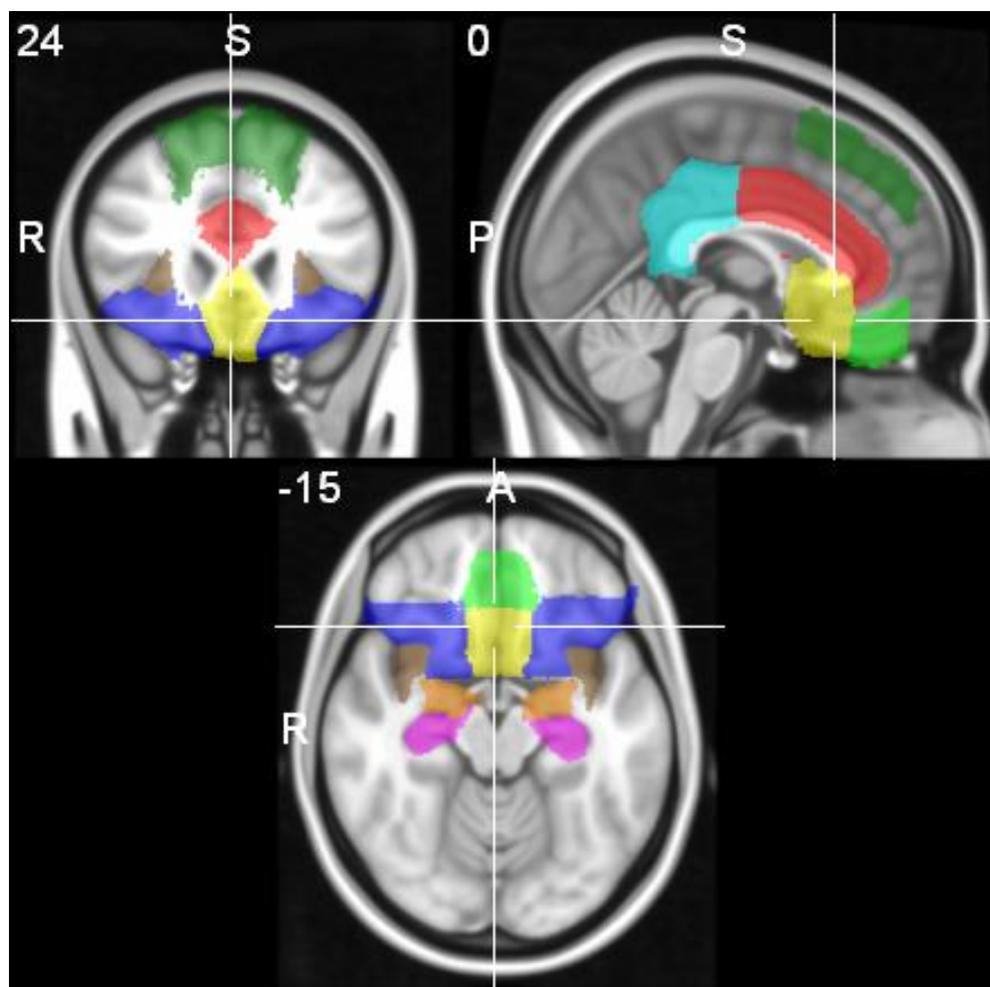
Entsprechend der in Kapitel 1.4 formulierten Hypothesen H1 und H2 waren im Sinne eines parametrischen Ansatzes sowohl positive als auch negative Korrelationen mit den Regressoren von Interesse. Auf Personenebene wurde die Signalveränderung auf Voxel Ebene in Abhängigkeit der Regressoren zusammengefasst und mittels One-sample-t-tests auf Überzufälligkeit überprüft, um Statistical Parametric Maps zu erhalten. Dabei wurde ein (FWE-korrigiertes) Signifikanzniveau von  $p_{(FWE)} < 0.05$  angesetzt. Ausführliche Überlegungen zur hier eingesetzten parametrischen Modellierung finden sich im Kapitel 2.7.

### **Second-Level-Modelle und anatomische Lokalisation**

Zur Berechnung einer Gruppenstatistik wurden die modulierten Kontraste in einem Second Level Random Effects-Modell zusammengefasst. Unter Verwendung der Small Volume Correction (SVC) wurden auf die Regions of Interest (ROI) spezifische anatomische Maximum-Probability-ROI-Masken der *Harvard-Oxford Cortical* bzw. *Subcortical Structural Atlases* (Center for Morphometric Analysis, MGH-East, Boston/MA, USA) gelegt. Innerhalb dieser Masken wird ein bestimmter Punkt innerhalb des Gehirnes einer bestimmten Maske zugeordnet, wenn sich bei der Referenzpopulation dort die entsprechende anatomische Struktur mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit als in allen anderen Bereichen befindet. Durch die Verwendung der ROI wurde der Suchraum für die mit den angstbezogenen Regressoren korrelierten Voxel und die Anzahl an Tests eingeschränkt, wodurch sich die statistische Power des Verfahrens erhöht.

Maßgeblich für die Auswahl der Masken war die auf der oben aufgeführten Literatur basierende Annahme, dass die Angstreduktion während der Exposition in erster Linie durch Extinktion bedingt ist und dass die entsprechenden Areale inhibitorisch auf Angst-assoziierte Strukturen

wirken. Gemäß den Hypothesen aus Kapitel 1.4 wurden ROI für neun kortikale und vier subkortikale Areale verwendet (Abb. 4 und Tabelle 7).



hellgrün: FMC, gelb: SC, rot: ACC, blau: IOFC und rOFC, dunkelgrün: SFG, cyan: PCC, braun: IINS und rINS, orange: lAMY und rAMY, violett: lHIP und rHIP. A: anterior, P: posterior, R: rechts, S: superior.

**Abb. 4:** Projektion der eingesetzten kortikalen und subkortikalen Masken auf das MNI152\_T1-Standardhirn (MNI-Koordinaten  $x = 0$ ,  $y = 24$ ,  $z = -15$ ).

**Tab. 7:** Eingesetzte Harvard-Oxford-ROI-Masken

Harvard-Oxford-ROI-Maske	H	Größe (Voxel)	BA	Begründung*
<b>Kortikale Areale</b>				
Frontaler medialer Kortex	-	341	11	Extinktion konditionierter Furcht (mOFC Bestandteil des vmPFC)
Subcallosaler Kortex	-	386	25	Extinktion konditionierter Furcht (Bestandteil des vmPFC), bewusste Überwindung von Furcht
Anteriorer cingulärer Kortex	-	331	12, 32	rACC: Extinktion konditionierter Furcht (Bestandteil des vmPFC) dACC: Ausdruck konditionierter Furcht und Bestandteil des Furcht-Netzwerkes, Aktivierung während des Auftretens von Panikattacken
Orbitofrontaler Kortex	L	572	47	Kognitive Emotionsregulation (Neubewertung, Umbewertung etc.)
Orbitofrontaler Kortex	R	554	47	
Gyrus frontalis superior	-	1765	6, 8, 9	Extinktion konditionierter Furcht (Bestandteil des mPFC)
Posteriorer cingulärer Kortex	-	852	24	Konditionierung und Expression von Angst
Insulärer Kortex	L	586	13, 14	Bestandteil des Furcht-Netzwerkes
Insulärer Kortex	R	569	13, 14	
<b>Subkortikale Areale</b>				
Amygdala	L	110	-	Expression und Konditionierung von Angst, beginnende Extinktion
Amygdala	R	114	-	
Hippocampus	L	252	-	Formation kontextueller Gedächtnisinhalte bei der Konditionierung
Hippocampus	R	234	-	

\*Ausführliche Begründung in den Kapiteln 1.2 und 1.3. BA: Brodmann-Areal(e), H: Hemisphäre, L: links, R: rechts.

Die neuroanatomische Lokalisation erfolgte durch die Transformation der MNI-Koordinaten in die Harvard-Oxford Structural Atlases. Mit Hilfe des NIfTI-Viewers MRICron wurden die signifikanten Cluster graphisch dargestellt. Entsprechend der Methodik wurde als Referenzhintergrund das MNI-Template MNI152\_T1\_1mm verwendet.

### **Korrelationsanalyse zwischen Angstwerten und peripherphysiologischen Parametern**

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die subjektiven Angstwerte objektivierbar sind, wurde eine Korrelationsanalyse der NAS-Werte mit Herzrate und SCL vorgenommen. Nach einer Prüfung auf Normalverteiltheit mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnow-Testes wurde für beide Variablen der Korrelationskoeffizient nach PEARSON für lineare Zusammenhänge berechnet. Mit Hilfe des t-Testes zur Prüfung des Korrelationskoeffizienten zweier normalverteilter Zufallsvariablen wurde geprüft, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der Merkmale 30-Sek-HR und Angstwert besteht. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0.05$  (zweiseitig) festgelegt. Der personenübergreifende mittlere Korrelationskoeffizient wurde durch Transformation in Fishers z-Werte, Berechnung des arithmetischen Mittels der z-Werte und Rücktransformation des mittleren z-Wertes berechnet [21]. In einem zweiten Schritt wurde nach einem Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale Angstwert und 30-Sek-SCL gesucht. Analog zum Vorgehen bei der Korrelation zwischen NAS-Werten und Herzrate wurde der Korrelationskoeffizient nach PEARSON und der t-Test zur Prüfung des Korrelationskoeffizienten zweier normalverteilter Zufallsvariablen bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  durchgeführt.

## **2.7 Begründung des Studiendesigns**

Das Design der vorliegenden Studie weicht in einigen Punkten von „klassischen“ fMRT-Studien ab, was durch den parametrischen Modellierungsansatz und die unmittelbare Verknüpfung von Messinstrument (MRT) und phobischer Stimulation begründet ist. Auf jegliche weitere Stimulationen wie das Präsentieren von Bildern etc. wurde verzichtet, da es zu einer Ablenkung vom eigentlichen phobischen Reiz – der Enge der Röhre – geführt hätte. Im Folgenden werden die Besonderheiten, in denen sich der gewählte Ansatz damit bewusst von solchen der klassischen Kontrast-Designs unterscheidet, vertieft dargestellt.

Die Grundidee des *parametrischen Designs* ist es, die Ausprägung des untersuchten Prozesses zu variieren, ohne dabei einen Vergleich mit dem definierten Nichtvorliegen des Prozesses zu

benötigen. Die Aktivitätsänderung eines Hirnareals in Übereinstimmung mit der Variation des Parameters (hier des Angstlevels des Probanden) wird als aussagekräftiger Beleg für den spezifischen Zusammenhang zwischen Areal und Prozess angesehen. Dem parametrischen Ansatz folgend sollen in dieser Studie anhand von Regressionsanalysen zwischen Angstlevel (subjektiv über den Angstwert, objektiv durch die Erfassung der Herzrate) und der parallel mittels fMRT aufgezeichneten Hirnaktivität der Patienten während der Exposition diejenigen zerebralen Regionen identifiziert werden, deren Aktivität dem Prozess der Angstreduktion zugrunde liegt.

Die parametrische Modulation der erwarteten Hirnaktivität durch die Maße des Angstlevels bietet aufgrund der Messung der sich kontinuierlich ändernden Symptomschwere eine weitaus sensitivere Detektion als die klassische dichotome Kontrastlogik. Durch die Nutzung erhobener Parameter als Prädiktoren für neuronale Aktivität kann dabei individuellen pathologischen Schweregraden und Verläufen innerhalb der Patientenpopulation Rechnung getragen werden [58]. Die bewusste Berücksichtigung der individuellen Symptomschwere erlaubt somit methodisch die Erklärung eines größeren Varianzanteils [80, 127].

Da individuell verschiedene Angstverläufe in der Natur einer echten Expositionstherapie liegen, erfolgt im Rahmen des In-vivo-Expositionstherapie-Modells *keine systematische Modulation* der Parameter zur Messung des Angstlevels beim Patienten. Jedoch kommt es bei allen Patienten, deren Daten die Analysekriterien erfüllen, zu einem Auftreten klinisch relevanter Angst und in der Folge zu deren Abfall. Damit liegt ausreichend Varianz in den Angstlevel-Parametern vor, um diese in der statistischen Analyse als Prädiktor für neuronale Aktivierungen verwenden zu können [3].

Die *patientenübergreifenden Korrelationen* lassen sich an den individuellen Angstverläufen durchführen, da eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Expositionsverläufe der Patienten *keine* Voraussetzung für die Datenanalyse ist. Von Relevanz für die Durchführbarkeit der Analyse ist lediglich, dass es im Verlauf der Exposition zur Entwicklung von klinisch relevanter Angst sowie zu deren Abklingen kommt. Dieser methodische Ansatz ermöglicht die unmittelbare Untersuchung eines der therapeutischen Praxis sehr nahe kommenden Prozesses in seinem natürlichen Verlauf und bietet mit seiner ökologischen Validität eine gute Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

Im Verlauf von längeren MRT-Untersuchungen kommt es zu einem generellen langsamen Abfall der BOLD-basierten Signalintensität [81]. Damit besteht bei den hier durchgeführten Versuchen

prinzipiell die Möglichkeit, positive Korrelationen zwischen Signaldrift-bedingter vermeintlich langsam absinkender Hirnaktivität und der parallel dazu fallenden Angst zu beobachten. Das Risiko derartiger Fehlergebnisse ist jedoch in der vorliegenden Studie aus folgenden Gründen relativ gering. Zunächst besteht das Risiko nur bei tatsächlich streng kontinuierlich fallender Angst und nur für die Hypothese H2, da diese eine positive Korrelation zwischen Angstwert und exzitatorischen Arealen vorhersagt. Die Hypothese H1 sagt ein *Ansteigen* neuronaler Aktivierung parallel zum Angstabfall voraus, was durch eine generelle Signaldrift nicht erklärbar wäre. Des Weiteren werden die Korrelationen in Zeiteinheiten à 30 Sekunden untersucht. Die Änderungen über die 5-Min-Sessions hinweg sind dagegen so langsam, dass auch sie nicht mit einer rein physiologischen Habituation korrelieren. Innerhalb der untersuchten Analyse-Zeiträume ist ein signifikanter Einfluss der generellen Signaldrift folglich unwahrscheinlich.

Eine *Baseline-Bedingung*, d. h. eine bei fMRT-Designs mit klassischer Kontrastlogik übliche Ruhebedingung zum Zweck des Datenvergleichs, ist aufgrund des parametrischen Modellierungsansatzes nicht erforderlich. Darüber hinaus stellt das MRT als Messinstrument selbst die Stimulation für die Patienten dar. Eine Entkopplung der Aufzeichnung der neuronalen Aktivität vom phobischen Reiz wäre somit selbst bei Erforderlichkeit nicht umsetzbar. Ferner war gerade die unmittelbare Verknüpfung von Exposition und fMRT-Messung gewünscht, da sie die besondere Möglichkeit eröffnet, eine ökologisch valide In-vivo-Exposition bei gleichzeitiger Messung der neuronalen Aktivität durchzuführen.

Der *Vergleich mit einer Kontrollgruppe*, die sich (a) aus gesunden Probanden zusammensetzt oder die (b) Patienten einschließt, die keine Therapie erhalten („Waiting list“), wird in herkömmlichen Studien zur Untersuchung von Pathomechanismen mit Recht gefordert. Er ist bei der vorliegenden Fragestellung jedoch nicht sinnvoll. Gesunde Versuchsteilnehmer (a) entwickeln keine Angst im Kernspintomographen, so dass hier keine Expositionstherapie durchführbar ist. In einem Gruppenvergleich der neuronalen Aktivierung ließen sich allenfalls solche Regionen identifizieren, die an der Genese von Angst, nicht jedoch an deren Reduktion beteiligt sind. Zudem kann es bei gesunden Kontrollprobanden aufgrund mangelnder Aufgaben und daraus resultierender Langeweile zu einer nicht kontrollierbaren kognitiven Aktivität kommen. Ein entsprechend aktiviertes Default-Netzwerk, welches Überschneidungen im präfrontalen Kortex aufweist, würde als Kontrastgrundlage ausscheiden.

---

Ebenfalls entfällt ein Vergleich mit einer Gruppe agoraphobischer Patienten, die keine Behandlung durchlaufen (b). Der für die Messung der neuronalen Aktivität erforderliche Einsatz des Kernspintomographen würde bei diesen Patienten zugleich eine Exposition und damit die Therapie bedeuten. Davon abgesehen besteht die Zielsetzung der Studie in einer Aufdeckung der unmittelbar wirksamen neuronalen Mechanismen *während* der Expositionstherapie und nicht in einem Prä-post-Vergleich.

### 3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Stichprobenuntersuchung sowie der Korrelationsanalysen zwischen funktionellen Bilddaten, Angstwerten und peripherphysiologischen Daten dargestellt. Zunächst wird die Stichprobe auf der Grundlage der mittels Fragebögen erfassten Daten näher beschrieben (Kapitel 3.1). Der tatsächliche Verlauf der Expositionstherapien, insbesondere die Entwicklung der subjektiven Angst und der Herzrate, wird in Kapitel 3.2 skizziert. Aufgrund der starken Bewegungsartefakte war im Rahmen der Datenvorverarbeitung eine umfangreiche Bewegungskorrektur der funktionellen Daten erforderlich; die Ergebnisse der Vorverarbeitung finden sich im Kapitel 3.3. Das folgende Kapitel 3.4 enthält die Kernergebnisse der Arbeit. Hier werden die Resultate der Korrelationsanalysen zwischen neuronaler Aktivierung und aktuellem Angstlevel dargestellt. Kapitel 3.5 enthält die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der peripherphysiologischen Daten mit den subjektiven Angstwerten der Patienten. In Kapitel 3.6 wird zusammenfassend geprüft, welche der in Kapitel 1.4 aufgestellten Hypothesen angenommen werden können.

#### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

Die Stichprobe umfasste zunächst 12 Versuchsteilnehmer. Ein Teilnehmer entwickelte keine klinisch relevante Angst, d. h. er zeigte nicht den für die Exposition geforderten minimalen Angstwert von „5“ und wurde somit nicht in die weitere Datenauswertung mit einbezogen (vgl. Kapitel 2.2). Ein weiterer Proband wurde aus den Analysen ausgeschlossen, da die Bewegungsartefakte zu stark waren (Kriterien siehe Kapitel 2.6.2). Somit lag für die Datenauswertung eine Fallzahl von  $n = 10$  vor. Die Tabellen 8 und 9 zeigen die Kennzahlen der Stichprobe im Überblick.

**Tab. 8:** Beschreibung der Stichprobe durch nominalskalierte Merkmale

Merkmals	Anzahl	Prozentualer Anteil	n
Geschlecht weiblich	6	60%	10
Händigkeit rechts	10	100%	10
Raucher	5	50%	10

n: Stichprobengröße.

**Tab. 9:** Beschreibung der Stichprobe durch kardinal- und ordinalskalierte Merkmale

<b>Merkmal</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>n</b>
Alter (Jahre)	38.1	9.42	10
PAS-Gesamtwert	14.6	10.22	10
CGI	3.4	0.84	10
MI begleitet	1.37	0.55	10
MI allein	1.80	0.77	10

CGI: Clinical Global Impression Score, MI: Mobilitätsinventar, n: Stichprobengröße, PAS: Panik- und Agoraphobie-Skala.

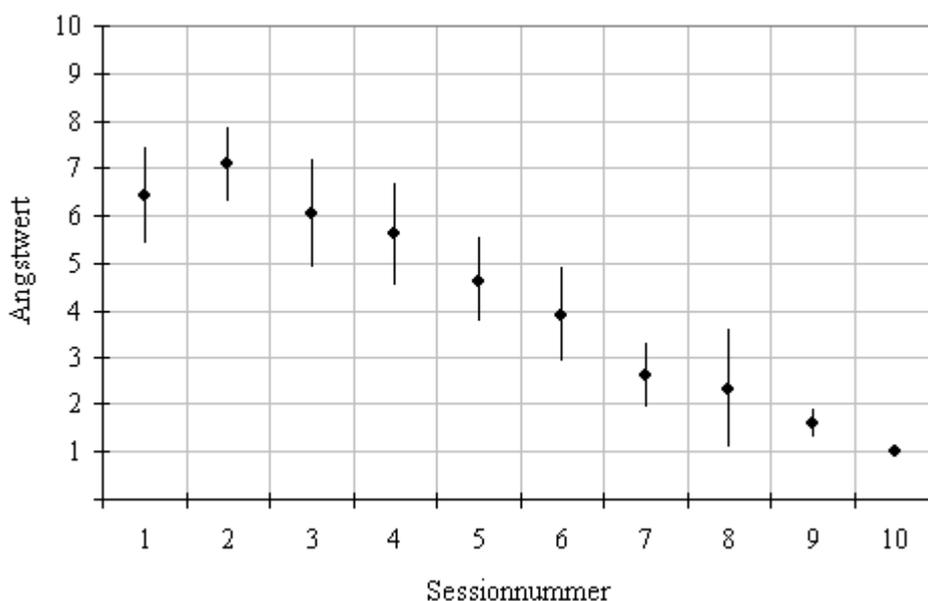
Der durchschnittliche PAS-Gesamtwert von 14.6 Punkten liegt – basierend auf einem empirischen Vergleich von 452 Patienten mit Panikstörung [9] – im Bereich eines leichten Schweregrades der Erkrankung (7-17 Punkte). Der dort assoziierte CGI von 3 passt damit zum selbst in der Studie erhobenen mittleren CGI von 3.4. Die durchschnittlichen MI-Werte zwischen 1 und 2 entsprechen einer leichten agoraphobischen Symptomatik, d. h. es wurden nur noch wenige Situationen vermieden. Die ermittelten Werte spiegeln eine geringe Restsymptomatik wider, wie sie nach einer erfolgreichen kVT zu erwarten ist. Alle Patienten wiesen jedoch noch immer die für die Teilnahme an der Studie erforderliche Angst vor engen Räumen – wie der Röhre eines Kernspintomographen – auf. Als psychiatrische Nebendiagnosen wiesen eine Patientin eine leichte Sozialphobie und ein Patient eine geringgradige Depression auf.

Neben den in den Tabellen aufgeführten Merkmalen wurden ferner Schulabschluss und derzeitige Berufstätigkeit erfasst. 90% der Patienten verfügten über einen Schulabschluss. Im Einzelnen besaßen 50% der Teilnehmer die allgemeine Hochschulreife, 10% einen Realschulabschluss und 30% erweiterten Hauptschul- bzw. DDR-Oberschulabschluss. 70% der Versuchsteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Studie seit mindestens einem Jahr erwerbstätig.

### 3.2 Verläufe der Expositionen

Die Gesamtdauer der Expositionstherapien im Kernspintomographen betrug einschließlich Interventionen zwischen 54:00 und 70:30 Min (Mittelwert MW 61.03 Min; Standardabweichung SA 5.43 Min). Eine Verlängerung der Intervention über die Dauer von zwei Minuten hinaus aufgrund zusätzlichen therapeutischen Bedarfs war in 10.8% der Fälle erforderlich. Wurde eine Verlängerung angewandt, betrug diese im Durchschnitt 41.7 Sekunden (SA 15.02 Sek).

Keine der Expositionstherapien musste aufgrund zu starker Angst abgebrochen werden. Bei 70% der Patienten war die Angst nach den Kriterien des Kapitels 2.5 nach der achten Session abgeklungen, so dass die Untersuchung beendet werden konnte. Für die restlichen 30% waren maximal zwei weitere Sessions erforderlich. Abb. 5 zeigt den über alle Teilnehmer gemittelten subjektiven Angstwert in den einzelnen Sessions im Verlauf der Expositionstherapie. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung. Es ist zu beachten, dass es sich nicht um einen streng linearen Zeitverlauf handelt, da die Länge der Interventionen zwischen den einzelnen Sessions leicht variieren konnte.



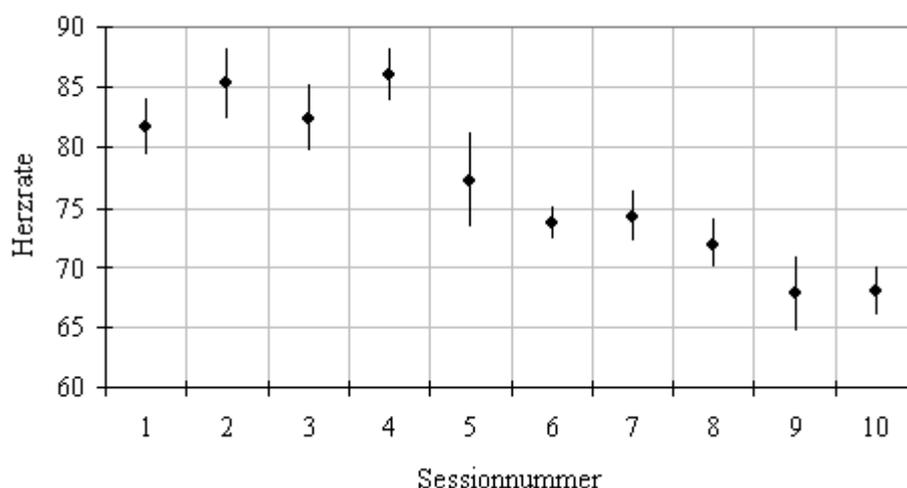
**Abb. 5:** Mittlerer Angstwert der Patienten während der fMRT-begleiteten Exposition im Zeitverlauf (5-Min-Sessions 1-10; MW  $\pm$  SA).

Der durchschnittliche Angstwert über die kompletten Messungen aller Patienten, die gemäß Kapitel 2.2 und 2.5 klinisch relevante Angst entwickelten und somit in die Auswertung eingeschlossen wurden, betrug 4.56. Der individuelle maximale Wert eines Patienten innerhalb

seiner Expositionstherapie lag zwischen 5 und 10 (MW 7.70; SA 1.49). Dieser Maximalwert wurde nach einer Zeit zwischen 0:30 und 17:30 Min erreicht (MW 6.78 Min; SA 5.12 Min). Der höchste Durchschnittswert fand sich in der zweiten Session mit 7.08 (SA 1.56). Der minimale Angstwert war bei allen Patienten „1“. Dieser Wert wurde das erste Mal nach einer Gesamtzeit zwischen 34:30 und 62:30 erreicht (MW 49.88 Min; SA 8.57 Min).

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass es – beginnend von einem relativ hohen Ausgangsniveau – zunächst tendenziell zu einem weiteren Angstanstieg kam. Anschließend fiel die durchschnittliche Angst bis zum Ende der Untersuchung kontinuierlich ab. Wie an späterer Stelle diskutiert wird (Kapitel 4.2), handelt es sich dabei um einen typischen Therapieverlauf, womit die Hypothese H3 angenommen werden kann.

Der Verlauf der Herzrate als weitere Maßzahl für den Angstlevel ist in Abb. 6 dargestellt. Ähnlich wie beim Verlauf des Angstwertes zeigte sich zunächst ein weiterer Anstieg der Herzrate, wobei sich der höchste Durchschnittswert mit 86.03/Min (SA 4.44/Min) in der vierten Session fand. Im weiteren Verlauf fiel die durchschnittliche Herzrate tendenziell ab und erreichte in der neunten Session mit 67.80/Min (SA 6.38/Min) ihr Minimum.



**Abb. 6:** Mittlere Herzrate der Patienten während der fMRT-begleiteten Exposition im Zeitverlauf (5-Min-Sessions 1-10; MW  $\pm$  SA).

### 3.3 Ergebnisse der Datenvorverarbeitung

Da die Länge der Expositionstherapien acht Sessions überschreiten konnte und Sessions ohne Varianz im Angstwert bzw. Sessions mit zu starken Bewegungsartefakten nicht in die weitere Datenverarbeitung einbezogen wurden, variierte die Anzahl der in die folgenden Analysen eingehenden 5-Min-Sessions für die einzelnen Teilnehmer.

Die Anzahl der aufgrund fehlender Varianz entfernten Sessions lag für die Versuchsteilnehmer zwischen 0 und 5 (MW 1.8; SA 1.40). Die Anzahl der jeweils verbliebenen, in die weitere Vorverarbeitung eingehenden Sessions lag zwischen 3 und 9 (MW 6.7; SA 2.00). Insgesamt wurden aufgrund des Varianzkriteriums 18 Sessions ausgeschlossen, was einen Anteil von 21.2% an den gesamten fMRT-Daten entspricht.

Mit Hilfe des FSL Artifact Correction Tool wurden die verbliebenen Daten auf Sessionebene und wie in Kapitel 2.6.2 beschrieben auf Bewegungsartefakte untersucht. Die Anzahl der Volumina, die dabei in den First-Level-Modellen als Ausreißer deklariert wurden, betrug pro Versuchsperson zwischen 9 und 115 (MW 47.8; SA 32.21). Pro Session fanden sich zwischen 0 und 18 Ausreißervolumina (MW 7.13; SA 4.54). Bei einer Volumenanzahl von 100 pro Session betrug der Anteil der insgesamt als Ausreißer deklarierten Volumina damit 7.13%.

Bei sehr starken Bewegungsartefakten innerhalb einer Session wurde diese jeweils komplett entfernt. Wie oben bereits beschrieben, wurde eine Versuchsperson gänzlich aus der Analyse ausgeschlossen, da weniger als drei tolerierbare Sessions übrig blieben. Für die restlichen 10 Versuchsperson wurden zwischen 0 und 3 Sessions entfernt (MW 0.8; SA 1.14). Insgesamt wurden aufgrund von Bewegungsartefakten 8 Sessions entfernt, was einem Anteil von 9.4% an den gesamten Daten entspricht.

Nach Ausschluss von Sessions mit fehlender Varianz und zu stark artefaktbelasteter Sessions gingen insgesamt 67 Sessions in die weitere Analyse ein. Dies entspricht einem Anteil 69.4% an den Rohdaten. Innerhalb dieses Datenpools waren 6.71% der Volumina als Ausreißer markiert.

### 3.4 Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Angstlevel

#### 3.4.1 Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und subjektiver Angst

Der durch die NAS angegebene subjektive Angstwert war der wichtigste Parameter zur Repräsentation des aktuellen Angstlevels der Patienten. In der ersten Datenanalyse wurde der Angstwert als Prädiktor für die fMRT-Aktivierungen eingesetzt (vgl. Kapitel 2.6.4). Entsprechend der Hypothesen aus Kapitel 1.4 wurde sowohl nach negativen (Hypothesen H1a und H1b) als auch nach positiven Korrelationen (H2a und H2b) gesucht.

Die Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der ROI-Analysen *negativer* Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe des Angstwertes mit den Aktivierungsmaxima innerhalb der a priori definierten Masken. Bei der Suche nach entsprechenden Voxelbereichen konnten in den entsprechenden ROI drei signifikante ( $p_{(FWE)} < 0.05$ ) Cluster (im Folgenden als Cluster C1, C2 und C3 bezeichnet) im präfrontalen Kortex identifiziert werden. Ein weiterer Cluster (C4) im präfrontalen Kortex zeigte im Trend eine negative Korrelation, ohne dabei das Signifikanzniveau zu erreichen ( $p_{(FWE)} < 0.1$ ).

**Tab. 10:** ROI-Analysen *negativer* Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe des Angstwertes (Hypothese H1a), Aktivierungsmaxima. Aktivierungen über einem statistischen Trend ( $p_{(FWE)} < 0.1$ ) sind durch Fettdruck hervorgehoben ( $n = 10$ ; Mindestclustergröße  $k = 0$ ; Height threshold  $T = 1.83$ ; gesamter Messzeitraum).

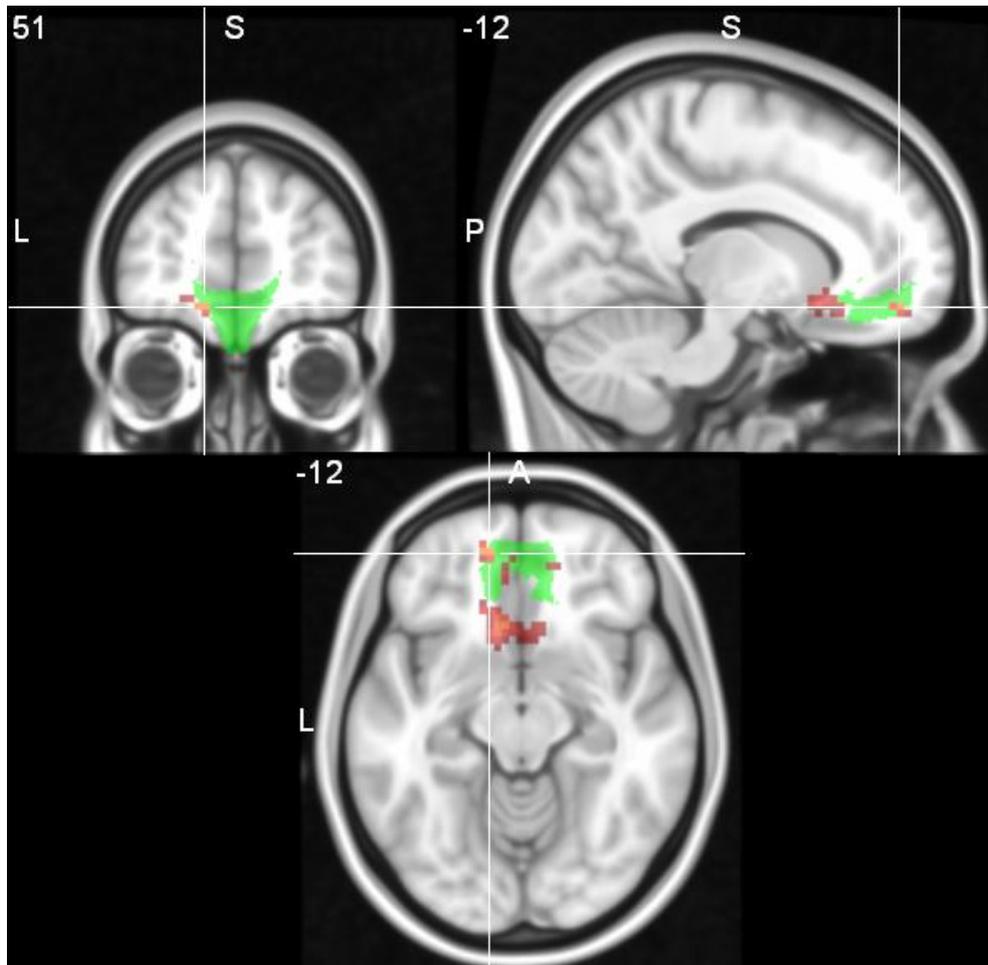
Harvard-Oxford-Maske	H	k	Maximum (MNI-Koordinaten)			T	z	$p_{(FWE)}$	Clu
			x	y	z				
<b>Kortikale Areale</b>									
<b>Frontaler medialer Kortex</b>	-	<b>108</b>	<b>-12</b>	<b>51</b>	<b>-12</b>	<b>5.77</b>	<b>3.64</b>	<b>0.046*</b>	<b>C1</b>
<b>Subcallosaler Kortex</b>	-	<b>208</b>	<b>-9</b>	<b>21</b>	<b>-9</b>	<b>6.05</b>	<b>3.73</b>	<b>0.037*</b>	<b>C2</b>
<b>Anteriorer cingulärer Kortex</b>	-	<b>159</b>	<b>9</b>	<b>36</b>	<b>15</b>	<b>6.58</b>	<b>3.89</b>	<b>0.017*</b>	<b>C3</b>
Orbitofrontaler Kortex	L	115	-21	9	-15	3.62	2.77	0.608	

<b>Orbitofrontaler Kortex</b>	<b>R</b>	<b>52</b>	<b>18</b>	<b>33</b>	<b>-18</b>	<b>5.56</b>	<b>3.57</b>	<b>0.098</b>	<b>C4</b>
Gyrus frontalis superior	-	114	-12	39	48	5.81	3.66	0.225	
Posteriorer cingulärer Kortex	-	37	-6	0	33	4.00	2.96	0.492	
Insulärer Kortex	L	21	-30	-27	15	4.34	3.11	0.320	
Insulärer Kortex	R	24	39	-6	6	3.62	2.77	0.518	
<b>Subkortikale Areale</b>									
Amygdala	L	15	-30	0	-21	2.57	2.17	0.402	
Amygdala	R	9	21	-3	-12	2.30	1.99	0.474	
Hippocampus	L	9	-18	-30	-9	4.16	3.03	0.202	
Hippocampus	R	22	24	-33	-6	2.82	2.33	0.525	

\*statistisch signifikant ( $p_{(FWE)} < 0.05$ ), Clu: Clusterbezeichnung, H: Hemisphäre, k: Voxelzahl (Clustergröße), L: links,  $p_{(FWE)}$ : family wise error-korrigiertes p, R: rechts, T: Teststatistik, z: z-Wert.

Die neuronalen Cluster C1 bis C4 sind in den Abbildungen 6 bis 9 dargestellt. Die Korrelationen zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes sind jeweils in orangefarbener Farbe und in koronarer (links oben), sagittaler (rechts oben), und axialer (unten) Ansicht dargestellt. Das Maximum des jeweiligen Clusters ist durch das weiße Fadenkreuz gekennzeichnet. Als Referenzhintergrund dient das MNI-Template MNI152\_T1\_1mm (vgl. Kapitel 2.6.4). Farblich unterlegt ist die jeweils relevante Harvard-Oxford-ROI-Maske.

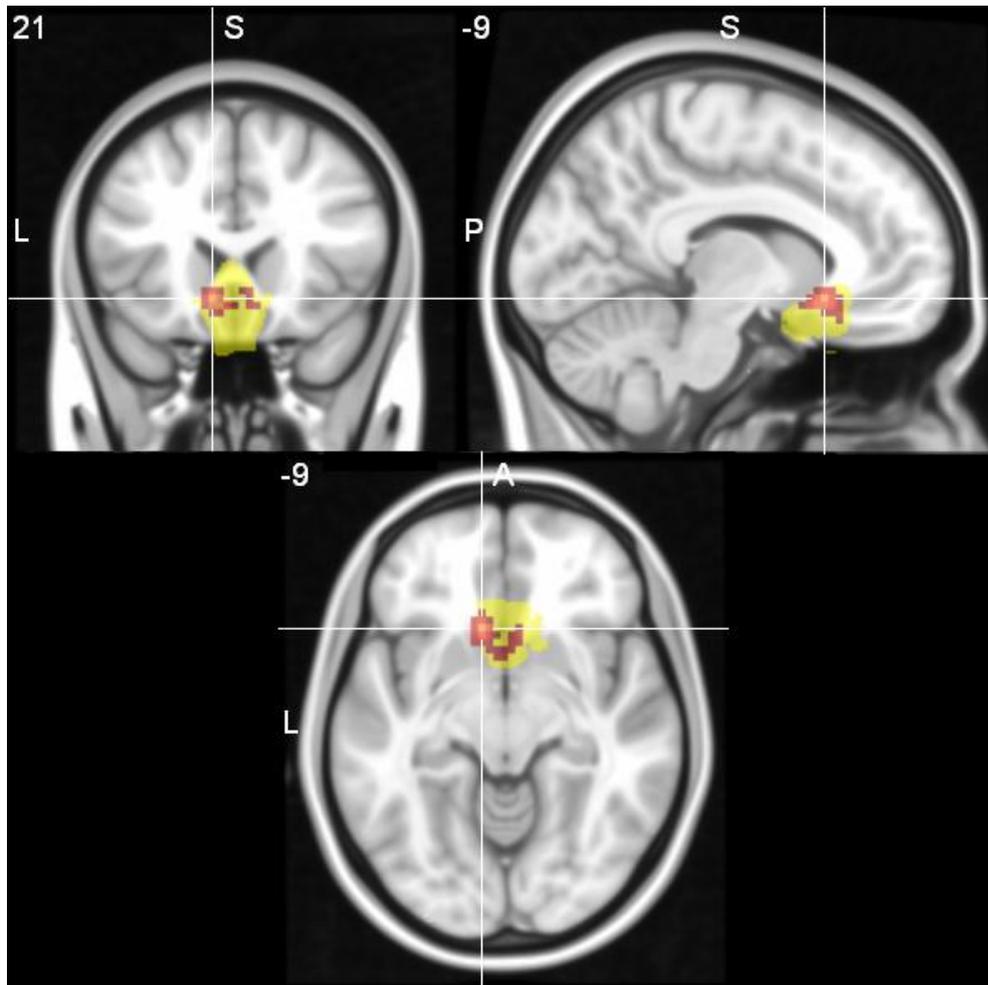
Der Cluster C1 ist in der Abb. 7 dargestellt. Das Maximum liegt bei den MNI-Koordinaten -12, 51, -12. Es umfasst 108 Voxel und befindet sich im linken anterioren Bereich der Harvard-Oxford-ROI-Maske des frontalen medialen Kortex. Damit kann es innerhalb des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) dem medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC) sowie dem Brodmann-Areal 11 zugeordnet werden.



A: anterior, L: links, P: posterior, S: superior.

**Abb. 7:** Neuronaler Cluster C1 mit signifikant negativer Korrelation zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes. Hellgrün dargestellt ist die ROI-Maske des frontalen medialen Kortex.

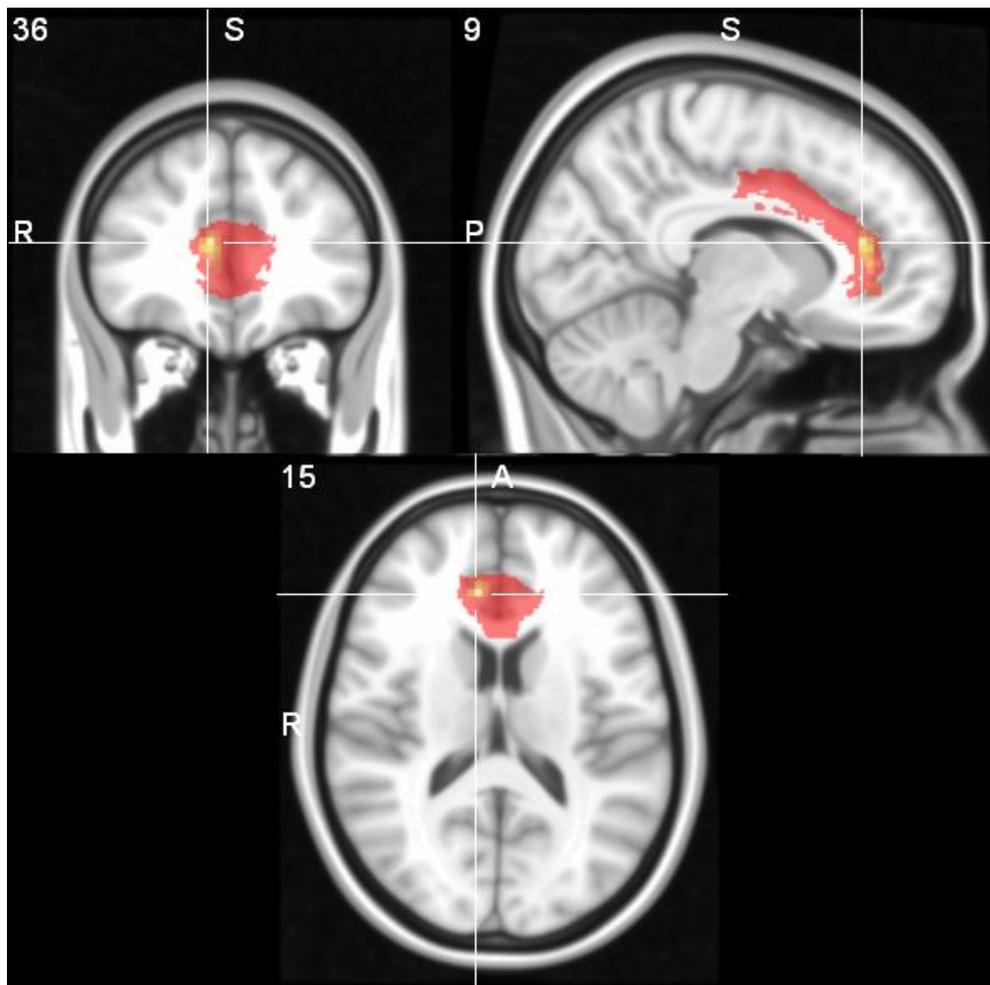
Der Cluster C2 ist mit 208 Voxel etwa doppelt so groß wie C1 und befindet sich ebenfalls innerhalb des vmPFC (Abb. 8). Das Areal liegt in der MNI-Maske des subcallosalen Kortex mit globalem Maximum bei den MNI-Koordinaten -9, 21, -9. Das Maximum liegt damit im linken subcallosalen Kortex direkt unterhalb des Genu des Corpus callosum. Es befindet sich im BA 25 am Übergang zum BA 11.



A: anterior, L: links, P: posterior, S: superior.

**Abb. 8:** Neuronaler Cluster C2 mit signifikant negativer Korrelation zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes. Gelb dargestellt ist die ROI-Maske des subcallosalen Kortex.

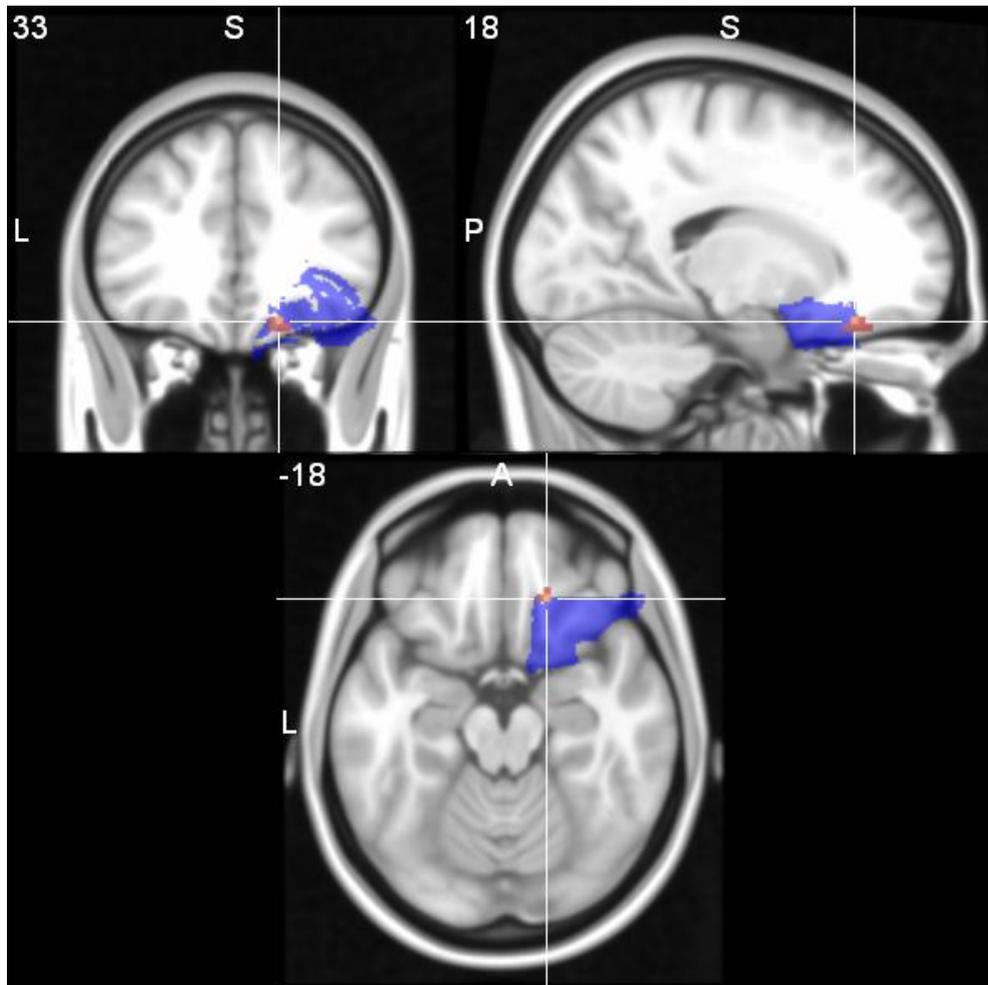
Ein weiterer neuronaler Cluster (C3) mit einer signifikant negativen Korrelation zwischen Signalintensität und Angstwert und mit einer Größe von 159 Voxeln findet sich im rostralen ACC (rACC) und damit ebenfalls innerhalb des vmPFC (Abb. 9). Das Maximum liegt bei den MNI-Koordinaten 9, 36, 15 und befindet sich im anterioren Bereich der ACC-Maske. Der Cluster ist damit dem Brodmann-Areal 32 zuzurechnen.



A: anterior, R: rechts, P: posterior, S: superior.

**Abb. 9:** Neuronaler Cluster C3 mit signifikant negativer Korrelation zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes. Rot dargestellt ist die ROI-Maske des ACC.

Ein weiterer, etwas kleinerer Cluster (C4) zeigt eine negative Korrelation von Signalintensität und Höhe des Angstwertes im Sinne eines statistischen Trends (Abb. 10). Der Cluster umfasst 52 Voxel und befindet sich am rostral-medialen Rand der ROI-Maske des rechten orbitofrontalen Kortex. Das Maximum liegt bei den MNI-Koordinaten 18, 33, -18 und damit innerhalb des Brodmann-Areals 47 im Gyrus frontalis inferior.



A: anterior, L: links, P: posterior, S: superior.

**Abb. 10:** Neuronaler Cluster C4 mit negativer Korrelation (Trend) zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe des Angstwertes. Blau dargestellt ist die ROI-Maske des rechten orbitofrontalen Kortex.

In einem zweiten Schritt wurde entsprechend der Hypothese H2a nach Clustern mit einer positiven Korrelation zwischen der Aktivierung exzitatorischer Areale und Angstwert gesucht. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Region-of-Interest-Analysen im Überblick. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass sich bei einem Signifikanzniveau von  $p_{(FWE)} = 0.05$  in den definierten ROI keinerlei signifikante neuronale Cluster zeigten.

**Tab. 11:** ROI-Analysen *positiver* Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe des Angstwertes (Hypothese H2a), Aktivierungsmaxima. (n = 10; Mindestclustergröße k = 0; Height threshold T = 1.83; gesamter Messzeitraum).

Harvard-Oxford-Maske	H	k	Maximum (MNI-Koordinaten)			T	z	P <sub>(FWE)</sub>
			x	y	z			
<b>Kortikale Areale</b>								
Frontaler medialer Kortex	-	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Subcallosaler Kortex	-	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Anteriorer cingulärer Kortex	-	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Orbitofrontaler Kortex	L	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Orbitofrontaler Kortex	R	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Gyrus frontalis superior	-	1	-18	-15	54	1.84	1.66	1.000
Posteriorer cingulärer Kortex	-	1	-9	-21	27	2.01	1.79	0.980
Insulärer Kortex	L	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Insulärer Kortex	R	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
<b>Subkortikale Areale</b>								
Amygdala	L	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						
Amygdala	R	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>						

Hippocampus	L	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>
Hippocampus	R	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>

H: Hemisphäre, k: Voxelzahl (Clustergröße), L: links,  $p_{(FWE)}$ : family wise error-korrigiertes p, R: rechts, T: Teststatistik, z: z-Wert.

### 3.4.2 Korrelation zwischen neuronaler Aktivierung und Herzrate

Neben dem subjektiven Angstwert wurden als Maßzahlen für den Angstlevel der Patienten die peripherphysiologischen Parameter Herzrate und elektrodermale Aktivität verwendet. Die Herzrate wurde analog dem Angstwert als Prädiktor für die BOLD-Signalintensität in das ALM integriert (Hypothesen H1b und H2b). Aufgrund technischer Probleme waren die Herzraten-Daten von drei Patienten nicht zu verwenden, so dass die Stichprobengröße hier  $n = 7$  betrug.

Bei den ROI-Analysen bezüglich der fMRT-Aktivierung und Höhe der Herzrate (H1b) konnten – anders als bei der Verwendung des subjektiven Angstwertes als Prädiktor – keine *negativ* korrelierten überschwelligen Cluster gefunden werden. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse dieser Korrelationsanalysen im Überblick.

**Tab. 12:** ROI-Analysen *negativer* Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe der Herzrate (Hypothese H1b), Aktivierungsmaxima ( $n = 7$ ; Mindestclustergröße  $k = 0$ ; Height threshold  $T = 1.94$ ; gesamter Messzeitraum).

Harvard-Oxford-Maske	H	k	Maximum (MNI-Koordinaten)			T	z	$P_{(FWE)}$
			x	y	z			
<b>Kortikale Areale</b>								
Frontaler medialer Kortex	-	9	3	51	-9	2.67	2.09	0.979
Subcallosaler Kortex	-	7	-3	24	3	3.22	2.36	0.958
Anteriorer cingulärer Kortex	-	38	12	42	9	3.62	2.54	0.818
Orbitofrontaler Kortex	L	2	-18	33	-12	3.66	2.56	0.970
Orbitofrontaler	R	13	39	27	-12	3.45	2.47	0.973

Kortex								
Gyrus frontalis superior	-	77	-9	27	57	3.94	2.67	1.000
Posteriorer cingulärer Kortex	-	17	-9	9	30	3.77	2.60	0.967
Insulärer Kortex	L	9	-30	-27	21	2.90	2.21	0.985
Insulärer Kortex	R	4	27	21	15	4.01	2.70	0.892
<b>Subkortikale Areale</b>								
Amygdala	L	1	-30	-6	-24	2.51	2.00	0.712
Amygdala	R	3	24	-6	-12	2.27	1.86	0.759
Hippocampus	L	4	-27	-6	-27	2.23	1.84	0.955
Hippocampus	R	1	30	-33	-6	2.06	1.73	0.950

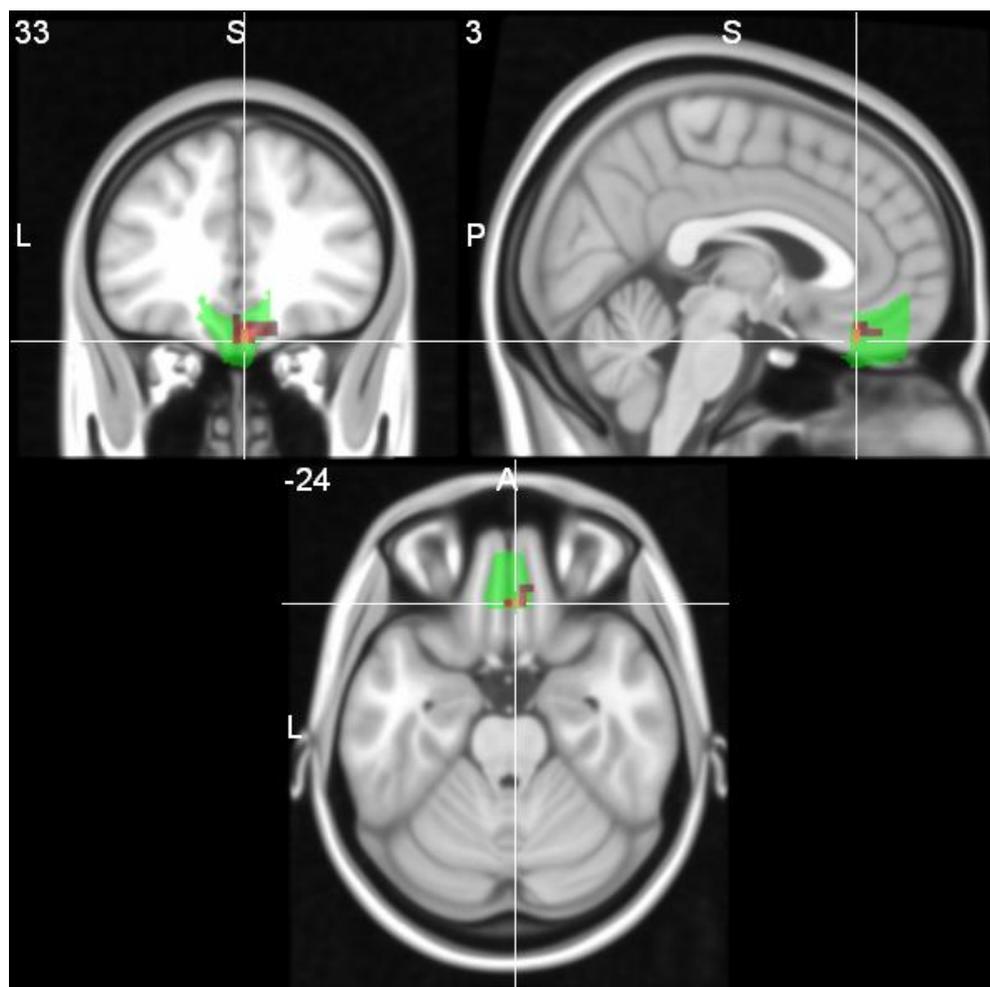
H: Hemisphäre, k: Voxelzahl (Clustergröße), L: links,  $p_{(FWE)}$ : family wise error-korrigiertes p, R: rechts, T: Teststatistik, z: z-Wert.

Zuletzt wurden die Daten auf *positive* Korrelationen zwischen fMRT-Aktivierungen und der Höhe der Herzrate überprüft (Hypothese H2b). Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, fand sich ein Cluster (C5) mit einer Größe von 34 Voxeln im medialen orbitofrontalen Kortex, dessen Signalintensität einen statistischen Trend ( $p_{(FWE)} = 0.058$ ) zur positiven Korrelation mit der Höhe der Herzrate zeigt (Abb. 11). Das Maximum dieses Clusters befindet sich bei den MNI-Koordinaten 3, 33, -24 und kann damit dem Gyrus rectalis sowie dem Brodmann-Areal 11 zugeordnet werden. Wie der Cluster C1 befindet sich C5 in der ROI-Maske des frontalen medialen Kortex. Somit liegt er entgegen der Hypothese H2b in einem a priori mit Extinktion und Angstreduktion assoziierten Areal.

**Tab. 13:** ROI-Analysen *positiver* Korrelationen von fMRT-Aktivierungen mit der Höhe der Herzrate (Hypothese H2b), Aktivierungsmaxima. Aktivierungen über einem statistischen Trend ( $p_{(FWE)} < 0.1$ ) sind durch Fettdruck hervorgehoben ( $n = 7$ ; Mindestclustergröße  $k = 0$ ; Height threshold  $T = 1.94$ ; gesamter Messzeitraum).

Harvard-Oxford-Maske	H	k	Maximum (MNI-Koordinaten)			T	z	$p_{(FWE)}$	Clu
			x	y	z				
<b>Kortikale Areale</b>									
Frontaler medialer Kortex	-	<b>34</b>	<b>3</b>	<b>33</b>	<b>-24</b>	<b>7.28</b>	<b>3.58</b>	<b>0.058</b>	<b>C5</b>
Subcallosaler Kortex	-	3	-3	21	-12	2.28	1.87	0.991	
Anteriorer cingulärer Kortex	-	4	-12	33	18	3.79	2.61	0.788	
Orbitofrontaler Kortex	L	2	-45	33	-6	2.01	1.70	1.000	
Orbitofrontaler Kortex	R	1	12	33	-21	2.43	1.96	0.998	
Gyrus frontalis superior	-	8	-12	0	66	3.81	2.62	1.000	
Posteriorer cingulärer Kortex	-	2	-12	30	18	2.31	1.89	0.999	
Insulärer Kortex	L	5	-45	0	0	2.72	2.12	0.990	
Insulärer Kortex	R	15	45	-9	0	2.73	2.12	0.988	
<b>Subkortikale Areale</b>									
Amygdala	L	<i>Keine überschwelligen Cluster.</i>							
Amygdala	R	2	24	-3	-27	2.49	1.99	0.716	
Hippocampus	L	2	-33	-24	-15	2.23	1.84	0.955	
Hippocampus	R	4	24	-36	3	4.25	2.78	0.580	

Clu: Clusterbezeichnung, H: Hemisphäre, k: Voxelzahl (Clustergröße), L: links,  $p_{(FWE)}$ : family wise error-korrigiertes p, R: rechts, T: Teststatistik, z: z-Wert.



A: anterior, L: links, P: posterior, S: superior.

**Abb. 11:** Neuronaler Cluster C5 mit positiver Korrelation (Trend) zwischen BOLD-basierter Signalintensität und Höhe der Herzrate. Hellgrün dargestellt ist die ROI-Maske des frontalen medialen Kortex.

### 3.5 Korrelation zwischen peripherphysiologischen Parametern und subjektiver Angst

In der Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Herzrate (30-Sek-HR) und dem Angstwert der Patienten dargestellt. Aufgrund technischer Probleme bei der Datenerfassung konnte die Analyse nur für sieben der zehn Patienten durchgeführt werden.

**Tab. 14:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen 30-Sek-HR und Angstwert

Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r)	Bestimmtheitsmaß	Signifikanzwert (p)
1	0.132	0.017	0.277
2	0.432	0.187	0.005*
4	0.290	0.084	0.014*
6	- 0.018	0	0.923
8	0.019	0	0.861
9	0.648	0.419	<0.001*
10	0.429	0.184	<0.001*
<b>Gesamt</b>	<b>0.294<sup>1</sup></b>	<b>0.086</b>	<b>0.011*</b>

<sup>1</sup>Mittlerer Korrelationskoeffizient nach Transformation in Fishers z-Werte (vgl. Kapitel 2.6.4). \*statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ).

Wie aus der Tabelle ersichtlich, bestand für vier der sieben eingeschlossenen Patienten ein statistisch signifikanter positiver linearer Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale 30-Sek-HR und Angstwert. Patientenübergreifend ergab sich ein mittlerer Korrelationskoeffizient von 0.294 und damit ebenfalls ein signifikanter positiver Zusammenhang.

Analog der Herzrate wurde der subjektive Angstwert der elektrodermalen Aktivität in Form des Skin Conductance Level auf 30-Sekunden-Intervallebene (30-Sek-SCL) gegenübergestellt.

**Tab. 15:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen 30-Sek-SCL und Angstwert

Patienten-Nr.	Korrelationskoeffizient nach PEARSON (r)	Bestimmtheitsmaß	Signifikanzwert (p)
1	0.020	0	0.430
2	0.292	0.085	0.005*
3	0.481	0.231	< 0.001*
4	0.545	0.297	< 0.001*
<b>Gesamt</b>	<b>0.349<sup>1</sup></b>	<b>0.121</b>	<b>&lt; 0.001*</b>

<sup>1</sup>Mittlerer Korrelationskoeffizient nach Transformation in Fishers z-Werte (vgl. Kapitel 2.6.4). \*statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ).

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen 30-Sek-SCL und Angstwert finden sich in Tabelle 8. Die Datenerfassung der EDA war mit technischen Problemen behaftet, so dass eine Aufzeichnung nur für die ersten vier Patienten möglich war. Es bestand für drei der vier Patienten ein statistisch signifikanter positiver linearer Zusammenhang zwischen den Ausprägungen der beiden Merkmale 30-Sek-SCL und Angstwert. Patientenübergreifend ergab sich ein mittlerer Korrelationskoeffizient von 0.349 und damit ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang.

### 3.6 Rückbezug auf die Hypothesen

Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, konnten aufgrund der Ergebnisse vier der sieben in Kapitel 1.4 aufgestellten Hypothesen angenommen werden. Im Diskussionsteil werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes an entsprechender Stelle ausführlich erörtert.

**H1:** Während der Exposition ist die Aktivität (medialer) präfrontaler Kortex-Areale *negativ* mit der subjektiv empfundenen Angst (H1a) und der Herzrate (H1b) der Patienten korreliert.

Die Hypothese H1a wird angenommen, da sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität aller Areale des ventromedialen PFC (mOFC, SC und rACC) und dem Angstwert der Patienten zeigte. Die Hypothese H1b wird nicht angenommen.

**H2:** Während der Exposition ist die Aktivität von Amygdala, dACC, PCC, insulärem Kortex und Hippocampus *positiv* mit der subjektiv empfundenen Angst (H1a) und der Herzrate (H1b) der Patienten korreliert.

Die Hypothesen H2a und H2b werden nicht angenommen, da sich keinerlei positive Korrelationen zwischen der Aktivität der genannten Areale und Angstwert bzw. Herzrate fanden. Die Herzrate war im Trend positiv mit einem Cluster im mOFC korreliert, was gesondert diskutiert wird.

**H3:** Die Angstverläufe während der Untersuchung entsprechen denen einer konventionellen Expositionstherapie: Nach einem kurzzeitigen initialen Anstieg der Angstlevel-Parameter kommt es im Verlauf zum kontinuierlichen Abfall auf sehr niedrige Werte.

Die Hypothese H3 wird angenommen. Der mittlere Angstwert der Patienten zeigt in idealtypischer Weise den beschriebenen Verlauf. Die Herzrate weist eine ähnliche, wenngleich etwas unregelmäßigere Entwicklung während der Untersuchung auf.

**H4:** Während der Exposition ist die subjektiv empfundene Angst positiv mit den peripherphysiologischen Parametern Herzrate (H4a) und elektrodermale Aktivität (H4b) korreliert.

Die Hypothesen H4a und H4b werden angenommen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Angstwert und Herzrate sowie zwischen Angstwert und elektrodermalen Aktivität (siehe Kapitel 4.5).

## 4 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung neuronaler Mechanismen, die während einer Expositionstherapie wirksam sind. Dazu wurde mit Agoraphobie-Patienten eine therapeutisch begleitete In-vivo-Exposition innerhalb eines Kernspintomographen durchgeführt und im Zeitverlauf die neuronale Aktivität dem jeweiligen subjektiven Angstlevel sowie der Herzrate per Korrelationsanalyse gegenübergestellt. Als weiterer peripherphysiologischer Parameter wurde der Hautleitwert aufgezeichnet.

In Kapitel 4.1 werden die Hauptergebnisse der Studie zusammengefasst. Es schließt sich eine Analyse der Zusammensetzung der Stichprobe und des Verlaufes der Expositionstherapien an (Kapitel 4.2). Der Aktivitätsanstieg der Subregionen des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) während der Exposition stellt das wichtigste Ergebnis der Studie dar und wird im Kapitel 4.3 vor dem Hintergrund der experimentellen Extinktion im Tiermodell sowie der Ergebnisse der humanen Bildgebungsforschung diskutiert. Das Zusammenspiel des vmPFC mit anderen Hirnregionen im Rahmen der Expositionstherapie ist Gegenstand des Kapitels 4.4. Die Aspekte der Peripherphysiologie umfassen die Validierung des Angstwertes durch Herzrate und Hautleitwert sowie die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Herzrate und neuronaler Aktivität (Kapitel 4.5). Im Kapitel 4.6 werden inhaltliche und methodische Limitationen der Studie besprochen. Schließlich wird im Kapitel 4.7 erörtert, welche Konsequenzen sich für Psychopathologie und Therapie phobischer Erkrankungen ergeben.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Stichprobe umfasste sechs weibliche und vier männliche nach DSM-IV diagnostizierte Agoraphobie-Patienten nach bereits erfolgter kognitiver Verhaltenstherapie. Alle Patienten wiesen eine Restsymptomatik einschließlich der Angst vor engen Räumen auf. Während der Expositionstherapien im Kernspintomographen entwickelte sich bei allen eingeschlossenen Teilnehmern eine klinisch relevante Angst. Beginnend von einem relativ hohen subjektiven Angstniveau war dabei zunächst ein kurzzeitiger weiterer Angstanstieg zu verzeichnen. Anschließend fiel die subjektive Angst im Verlauf bei allen Patienten nach einer Gesamtzeit von durchschnittlich 50 Minuten auf den Mindestwert ab. Die Herzrate zeigte einen ähnlichen Verlauf. Die Hypothese H3 wurde angenommen.

In den ROI-basierten Korrelationsanalysen fanden sich insgesamt fünf neuronale Cluster mit einer signifikanten ( $p_{(FWE)} < 0.05$ ) bzw. im Trend bestehenden ( $p_{(FWE)} < 0.1$ ) negativen oder positiven Korrelation zwischen einem der beiden Prädiktoren und der BOLD-Signalintensität der funktionellen Bilder (Tabelle 16).

**Tab. 16:** Neuronale Cluster mit signifikant ( $p_{(FWE)} < 0.05$ ) negativer bzw. positiver Korrelation zwischen Prädiktor und neuronaler Aktivität. Korrelationen im Sinne eines statistischen Trends ( $p_{(FWE)} < 0.1$ ) sind in Klammern dargestellt.

Neuronales Areal (ROI)		Prädiktor	
		Subjektive Angst (NAS)	Herzrate
<b>Primär mit Extinktion und Angstreduktion assoziierte ROI (H1a, H1b)</b>			
vmPFC	Frontaler medialer Kortex	negativ	(positiv)
	Subcallosaler Kortex	negativ	-
	Rostraler ACC	negativ	-
Orbitofrontaler Kortex (L)		-	-
Orbitofrontaler Kortex (R)		(negativ)	-
Gyrus frontalis superior		-	-
<b>Primär mit Konditionierung und Angstexpression assoziierte ROI (H2a, H2b)</b>			
Dorsaler ACC		-	-
Posteriorer cingulärer Kortex		-	-
Insulärer Kortex (L)		-	-
Insulärer Kortex (R)		-	-
Amygdala (L)		-	-
Amygdala (R)		-	-
Hippocampus (L)		-	-
Hippocampus (R)		-	-

ACC: Anteriorer cingulärer Kortex, L: links, NAS: Numerische Analogskala, R: rechts, ROI: Region of Interest, vmPFC: ventromedialer präfrontaler Kortex.

Bei der Verwendung des subjektiven Angstwertes als Prädiktor fanden sich im präfrontalen Kortex drei neuronale Cluster, in denen die Signalintensität signifikant *negativ* mit der Höhe des Angstwertes korreliert war (Hypothese H1a). Dabei handelte es sich um einen Cluster im frontalen medialen Kortex (dort im medialen orbitofrontalen Kortex, mOFC), einen Cluster im

subcallosalen Kortex (SC) sowie einen im rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC). Damit befanden sich alle signifikanten Cluster innerhalb des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC). Ein weiterer Cluster im rechten orbitofrontalen Kortex zeigte einen negativen statistischen Trend. Somit fanden sich in vier der sechs Areale, die zuvor mit Extinktion und Angstreduktion in Verbindung gebracht worden waren, neuronale Cluster mit einer signifikanten bzw. im Trend bestehenden negativen Korrelation zwischen dem Angstwert als Prädiktor und der Signalintensität der Voxel dieser Cluster. Bei der Suche nach negativen Korrelationen zwischen der Herzrate als Prädiktor und neuronaler Aktivität (Hypothese H1b) fanden sich dagegen keine signifikanten Cluster.

Anders als bei der Negativkorrelation konnten keine Cluster mit einer *positiven* Korrelation zwischen subjektiver Angst und neuronaler Aktivität ermittelt werden (Hypothese H2a). Demgegenüber zeigten die Korrelationsanalysen zwischen neuronaler Aktivität und Herzrate einen im Sinne eines statistischen Trends positiv korrelierten Cluster im mOFC und damit in einem zuvor mit Extinktion und Angstreduktion in Verbindung gebrachten Areal.

Zur Validierung des subjektiven Angstwertes der Patienten wurde dieser Wert in seinem Verlauf der jeweiligen Herzrate und dem jeweiligen Hautleitwert per Korrelationsanalyse gegenübergestellt. Der Angstwert zeigte sich sowohl mit der Höhe der Herzrate (Hypothese H4a) als auch mit dem Hautleitwert (Hypothese H4b) signifikant positiv korreliert.

## 4.2 Stichprobe und Angstverlauf

Die Stichprobengröße betrug  $n = 10$ . Wie in den Kapiteln 2.1 und 2.7 dargestellt, bediente sich die Studie im Unterschied zu einer Vielzahl gängiger fMRT-Designs eines verhaltensgeleiteten parametrischen Ansatzes ohne Aufgabenänderung. Dies ermöglichte eine im Vergleich zu klassischen Kontrast-Designs deutlich sensitivere Detektion. Die statistische Power des Modells unterlag der interindividuellen Variabilität, so dass die Zahl der relevanten Datenpunkte bei einer heterogenen Population nicht zu schätzen war. Selbst bei Standard-Designs gibt es bezüglich der Stichprobengröße keinen allgemein akzeptierten Ansatz; CARTER ET AL. empfehlen einen Stichprobenumfang von  $n = 15$  [36]. Da das parametrische Design mit einer erhöhten statistischen Power verbunden ist, wird der Stichprobenumfang von  $n = 10$  im Rahmen einer Pilotstudie bei relativ langen Messzeiten pro Versuchsteilnehmer als ausreichend angesehen.

Die durchschnittlichen Kennzahlen der Patienten zur Operationalisierung der klinischen Symptomatik (PAS 14.6, MI 1.37/1.80, CGI 3.4) entsprechen einer agoraphobischen Restsymptomatik, wie sie nach einer erfolgreichen kognitiven Verhaltenstherapie einschließlich Expositionstrainings zu erwarten ist. Somit wurden von den Teilnehmern im Alltag meist nur noch wenige Situationen gemieden. Alle Patienten wiesen jedoch die für die Teilnahme an der Studie erforderliche Angst vor engen Räumen auf.

Der Anteil der weiblichen Patienten machte in der Stichprobe 60% aus. Für die Gesamtbevölkerung ist in der Literatur beschrieben, dass Frauen von Agoraphobie und Panikstörung deutlich häufiger betroffen sind als Männer [18]. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 38.1 Jahre und lag damit in der Nähe des empirisch ermittelten durchschnittlichen Alters von 36 Jahren, bei dem die maximale Symptomschwere der Erkrankung vorliegt [11]. Der Raucheranteil der Stichprobe lag mit 50% über der derzeitigen Prävalenz in Deutschland und stimmt insofern mit dem häufigeren Auftreten der Nikotinabhängigkeit bei Patienten mit Angststörungen als bei Gesunden überein [84]. Entsprechend einer gleichmäßigen Verteilung von Agoraphobie und Panikstörung über alle Bildungsschichten, wie sie in soziodemografischen Studien beschrieben wird [4], waren in der Stichprobe alle Schulabschlüsse vertreten. Der Anteil der Teilnehmer mit Allgemeiner Hochschulreife lag mit 50% etwas über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Insgesamt handelte es sich bei dem untersuchten Teilnehmerkollektiv um eine aufgrund der geringen Fallzahl zwar nicht repräsentative, so doch recht typische Stichprobe für Agoraphobie-Patienten mit einer Restsymptomatik nach bereits erfolgter kognitiver Verhaltenstherapie.

Der durchschnittliche Verlauf der subjektiven Angst der Teilnehmer zeigte in den durchgeführten In-vivo-Expositionen ausgehend von einem relativ hohen subjektiven Angstniveau zunächst einen geringen weiteren Angstanstieg (Abb. 5). Anschließend kam es zu einem tendenziell kontinuierlichen Abfall auf den minimalen Angstwert im Zeitraum von durchschnittlich 50 Minuten. Nach einer Studie sowie den praktischen Erfahrungen der Spezialambulanz für Angsterkrankungen am Campus Mitte der Charité Berlin ist dieser Verlauf für Expositionstherapien typisch [155, in press]. Die Herzrate als objektive Maßzahl für die Angst der Patienten zeigte bei insgesamt etwas unregelmäßigerem Verlauf ebenfalls zunächst einen Anstieg, wobei das globale Maximum zwei Sessions später als bei der subjektiven Angst erreicht wurde (Abb. 6). Im Anschluss kam es auch hier tendenziell zu einem Absinken der Herzrate. Aufgrund der Verläufe kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Untersuchung im Kernspintomographen um eine Expositionstherapie handelte, wie sie in ähnlicher Form im

therapeutischen Alltag zur Behandlung der Agoraphobie zum Einsatz kommt. Diese Annahme wird durch die Äußerungen der Patienten im Anschluss an die Untersuchung bekräftigt, die ihre psychische und körperliche Symptomatik ähnlich wie in den bereits durchgeführten Expositionstherapien empfanden. Die Beteiligung der gleichen neuronalen Strukturen und Mechanismen ist daher wahrscheinlich.

### **4.3 Die Rolle des vmPFC im Rahmen der Expositionstherapie**

Es fanden sich in vier der sechs zuvor mit Extinktion und Angstreduktion in Verbindung gebrachten Hirnarealen neuronale Cluster, in denen die Signalintensität der beinhalteten Voxel signifikant (C1, C2, C3) oder im Trend (C4) negativ mit der Höhe des aktuellen subjektiven Angstwertes während der Exposition korreliert war. Alle signifikanten Cluster fanden sich dabei innerhalb der als „ventromedialer präfrontaler Kortex“ (vmPFC) bezeichneten Region. Damit wurde die Hypothese H1a angenommen und es kann als Kernaussage festgehalten werden, dass der Abfall subjektiv empfundener Angst im Rahmen der Exposition unmittelbar von einem Anstieg der Aktivität medialer präfrontaler Areale begleitet war.

Angesichts der isolierten Untersuchung des Expositionstrainings als einem Baustein der kognitiven Verhaltenstherapie sowie des direkten korrelativen Zusammenhanges zwischen Angstabnahme und Zunahme der Aktivität des vmPFC während der Exposition lässt sich schlussfolgern, dass der Anstieg der vmPFC-Aktivität das Korrelat eines unmittelbaren neuronalen Wirkmechanismus dieses therapeutischen Elementes darstellt. Dies gilt insbesondere, da die Patienten einer insgesamt reizarmen Situation ausgesetzt waren, in der sie zu jeder Zeit ausschließlich dem gefürchteten Reiz – der Enge der Röhre des Kernspintomographen – ausgesetzt waren. Aufgrund der Konstanz der Situation entfallen weitgehend äußere Umstände als Erklärungsansatz für die Aktivitätszunahme des mPFC.

Somit zeigt das Ergebnis in Ergänzung zu fMRT- und PET-Studien zur kognitiven Verhaltenstherapie einschließlich Expositionen, welche die Zunahme medialer präfrontaler Aktivität nach Abschluss der Therapie zeigen konnten (vgl. Kapitel 1.3.2), dass es auch bereits während der kVT – und innerhalb dieser speziell während der Exposition – zu einer Zunahme der vmPFC-Aktivität kommt. Die neuronale Veränderung kann daher spezifisch auf die Exposition zurückgeführt werden, während bei Prä-post-Studien zur kVT bisher nicht differenziert werden konnte, ob der Aktivitätsanstieg medialer präfrontaler Areale beispielsweise durch eine kognitive Umstrukturierung, eine Ausdehnung der Aktivitäten der Patienten in ihrem

Leben, die therapeutische Beziehung oder aber durch die Exposition verursacht worden war. Allerdings ist es weiterhin möglich, dass auch andere Elemente der kVT in den Prä-post-Studien für den Anstieg der vmPFC-Aktivität mitverantwortlich sind. Eine isolierte Untersuchung weiterer Therapiebausteine kann daher, soweit sich diese methodisch isolieren lassen, in Zukunft sinnvoll sein.

#### **4.3.1 Der vmPFC als humanes Korrelat des ilPFC des Nagers**

Tierexperimentelle Ansätze sind mit größeren methodischen Mitteln ausgestattet und bieten die Möglichkeit, Kausalzusammenhängen der neuronalen Aktivität nachzugehen, während humane fMRT-Studien in der Regel lediglich korrelative Zusammenhänge aufzeigen können. Zur Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit ist es diesbezüglich relevant, dass sich die Cluster C1 bis C3 in ihren Arealen mOFC, SC und rACC allesamt innerhalb des als ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) bezeichneten Areals befinden. Wichtig ist des Weiteren, dass der vmPFC mittlerweile dem infralimbischen PFC (ilPFC) des Nagers zugeordnet werden kann [2, 109, 112]. Bei Betrachtung der Ergebnisse der entsprechenden Tierexperimente wird deutlich, dass sich der ilPFC hier als eine für die Extinktion funktionell bedeutsame Struktur darstellt und dass die Extinktion mit neuroplastischen Veränderungen in dieser Region einhergeht.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass in tierexperimentellen Studien auch ein Einfluss von Habituationsprozessen bei der Angstabnahme durch wiederholte Präsentation aversiver Stimuli gezeigt werden konnte [59, 88, 89]. Im Gegensatz zur Extinktion beschreibt die Habituation einen einfachen, nicht-assoziativen Lernmechanismus, bei dem die Empfindlichkeit auf einen bestimmten Stimulus über die Zeit abnimmt, wenn dieser über einen längeren Zeitraum wiederholt präsentiert wird. Auch bei der Angstabnahme im Rahmen der humanen Exposition wird teilweise von Habituation gesprochen, während sich der Begriff Extinktion in diesem Fall eher auf die im Anschluss einsetzende Konsolidierung der inhibitorischen Gedächtnisrepräsentation bezieht. Nach der derzeitigen Studienlage kann noch keine eindeutige Aussage getroffen werden, welchen Anteil assoziative und nicht-assoziative Prozesse während der Angstreduktion spielen und inwieweit diese miteinander in Beziehung stehen. In dieser Arbeit wird im Zusammenhang mit der Aktivitätsabnahme präfrontaler Areale daher der Begriff der Extinktion beibehalten, da hier eine breitere wissenschaftliche Basis zur Verfügung steht. Wie weiter unten erläutert wird, stellt die Habituation jedoch einen Erklärungsansatz für das

Ausbleiben positiver Korrelationen zwischen Angstlevel und Amygdala-Aktivität dar (siehe Kapitel 4.4).

Läsionsstudien konnten zeigen, dass Ratten mit geschädigtem ilPFC zwar unvermindert in der Lage waren, Furcht zu erwerben, dass aber der Extinktionserfolg im Sinne einer Reduktion dieser Furcht stark vermindert war [113, 114]. Daraus kann geschlossen werden, dass ein funktionsfähiger ilPFC eine Voraussetzung für den Mechanismus der Extinktion ist. In differenzierteren Untersuchungen stellte sich bei Ratten mit ilPFC-Läsionen zwar zunächst ein kurzfristiger Extinktionserfolg ein, jedoch zeigten die Tiere nach 24 Stunden erneut die zuvor erlernte Furchtreaktion [138]. Daraus wurde geschlossen, dass der ilPFC insbesondere für die Aufrechterhaltung der Extinktion über einen längeren Zeitraum von Bedeutung ist. Weitere Studien konnten bestätigen, dass nach einer Schädigung des ilPFC die Aufrechterhaltung der Extinktion sowohl bei der aversiven [101, 115, 171] als auch bei der appetitiven [144] Konditionierung gestört ist.

Durch die Beobachtung der Auswirkungen einer Infusion des Proteinsynthese-Inhibitors Anisomycin in den ilPFC bei Ratten konnten die Erkenntnisse der Läsionsstudien erweitert werden. Eine entsprechende Infusion vor dem Extinktionstraining führte zum Ausbleiben eines langfristigen Extinktionserfolges [148]. Aufgrund der Tatsache, dass offenbar die Proteinsynthese während des Extinktionstrainings für dessen Erfolg maßgeblich ist, lässt sich die Erkenntnis ableiten, dass der ilPFC nicht einen bloßen Bestandteil eines neuronalen inhibitorischen Netzwerkes darstellt. Vielmehr ist davon auszugehen, dass diese Region einen kritischen Speicherort für Extinktions-relevante Gedächtnisinhalte darstellt. Da der vmPFC das humane Korrelat des ilPFC darstellt, kann somit angenommen werden, dass sich während der Exposition phobischer Patienten eine inhibitorische Gedächtnisrepräsentation im vmPFC bildet, die später bei der Präsentation phobischer Reize zur Geltung kommt. Diese Vorstellung ist in der Literatur nicht neu – bereits PAWLOW zeigte in seinen Untersuchungen zur appetitiven Konditionierung, dass per Extinktion „gelöschte“ Gedächtnisinhalte nach dem Verstreichen einer bestimmten Zeit wieder auftreten können, dass also Extinktion eine Form der Bildung neuer Verknüpfungen und nicht des einfachen „Vergessens“ ist [124]. Dieser Sachverhalt konnte inzwischen vielfach auch für die Extinktion konditionierter Furcht bei Tieren sowie bei gesunden Probanden gezeigt werden, bisher jedoch noch nicht bei phobischen Patienten im Rahmen einer Expositionstherapie [24, 66, 142].

Für eine aktive Funktion des ilPFC bei Extinktionsprozessen spricht auch eine Verstärkung der Extinktion durch die Stimulation dieser Struktur [110, 111]. Eine elektrische Anregung des ilPFC während der Präsentation zuvor konditionierter Töne reduzierte in den Experimenten die Expression von Angst. Ebenfalls wirksam war eine Anregung des ilPFC während des Extinktionslernens – auch hier zeigte sich eine verminderte Furchtreaktion bei der Präsentation des Tons am Folgetag. Eine Stimulation des ilPFC über die elektrische Anregung von Afferenzen des ilPFC aus dem mediodorsalen Thalamus führten HERRY und GARCIA vor dem Extinktionstraining bei Ratten durch [75]. Hier ergab sich ebenfalls eine signifikant verminderte Furchtreaktion nach Ablauf einer Woche, während sich direkt nach dem Extinktionstraining noch kein Unterschied zur unbehandelten Kontrollgruppe gezeigt hatte.

In Ergänzung zur elektrischen Stimulation medialer PFC-Anteile wurden des Weiteren Extinktions-begünstigende Substanzen in den ilPFC infundiert. AKIRAV ET AL. infundierten den GABA-Agonisten Muscimol in den ilPFC von Ratten [2]. Vor dem Extinktionstraining verabreicht, konnte dies den Extinktionseffekt nachhaltig verstärken, während eine Infusion im Anschluss an das Training keinen Effekt zeigte. Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass der ilPFC – wenngleich er offenbar insbesondere für die *Konsolidierung* der Extinktion verantwortlich ist – bereits *während* des Extinktionstrainings eine inhibitorische Gedächtnisrepräsentation bildet, die bei einer späteren Darbietung des vormals konditionierten Reizes aktiv werden kann.

Eine jüngere Strömung innerhalb der tierexperimentellen Extinktionsforschung ist die Untersuchung des Wechselspiels zwischen dem infralimbischen (ilPFC) und dem prälimbischen präfrontalen Kortex (plPFC). Der plPFC wird dabei als Gegenspieler des Extinktions-relevanten ilPFC aufgefasst und anders als dieser mit der Expression konditionierter Furcht in Verbindung gebracht [94, 149]. BURGOS-ROBLES ET AL. nehmen an, dass der plPFC Impulse von der Amygdala, dem Hippocampus und kortikalen Strukturen integriert und dass das Verhältnis der Aktivität der beiden nahe beieinander liegenden Strukturen ilPFC und plPFC entscheidend darüber bestimmt, ob Extinktion gelingt oder nicht [33]. Das humane Korrelat des plPFC – der dorsale ACC – zeigte in der vorliegenden Studie keine Korrelation mit dem Angstlevel selbst. Eine nähere Untersuchung eines möglichen Wechselspiels dieser beiden Strukturen mit einer zeitlich feineren Korrelationsanalyse zwischen vmPFC und dACC könnte zeigen, ob ähnliche Mechanismen auch beim Menschen zu beobachten sind.

Weitere Ansätze der tierexperimentellen Extinktionsforschung wie die auf Stoffwechselprozessen basierende funktionelle Kartierung des Gehirns („Metabolic mapping“) [15] sowie die direkte Aufzeichnung neuronaler Aktivität mittels Mikroelektroden [110] zeigen ebenfalls die Aktivität des ilPFC im Rahmen der Extinktion, ohne dabei allerdings die aktive inhibitorische präfrontale Funktion nachweisen zu können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vorliegende Arbeit durch die Betrachtung eines isolierten Therapiebestandteiles der kVT einen unmittelbaren Vergleich zwischen den Ergebnissen therapeutischer Exposition und solchen der Grundlagenforschung aus dem Bereich des Extinktionslernens erlaubt. Damit können vormals nur angenommene Parallelitäten erhärtet werden: Der humane vmPFC als Korrelat des ilPFC des Nagers stellt sich als eine für die Extinktion *funktionell bedeutsame* Struktur dar, deren Funktion durch den Aufbau einer inhibitorischen Gedächtnisrepräsentation realisiert wird, die bereits während des Extinktionslernens geschaffen wird.

#### **4.3.2 Bestandteile des vmPFC beim Menschen und ihre Funktion im Rahmen der Exposition**

Im vorangegangenen Kapitel wurde verdeutlicht, dass dem ilPFC des Nagers als Korrelat des humanen vmPFC eine funktionell bedeutsame Rolle im Rahmen des Extinktionstrainings zukommt, die offenbar mit dem Aufbau einer inhibitorischen Gedächtnisrepräsentation verbunden ist. Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie ist es bemerkenswert, dass sich nicht nur in allen drei zum vmPFC zählenden Arealen – mOFC, rACC und SC – negative Korrelationen zwischen neuronaler Aktivität und subjektiver Angst zeigten. Gleichzeitig sind dies auch die einzigen Areale, innerhalb derer sich signifikante Cluster fanden. Lediglich in einer weiteren der übrigen ROI-Masken fand sich ein weiterer Cluster (C4) mit einer negativen Korrelation, welcher mit einem  $p_{(FWE)}$  von 0.098 allerdings nur einem statistischen Trend folgte, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Die Maske, innerhalb derer sich C4 befindet, bildet den rechten OFC ab. C4 ist mit 52 Voxeln der kleinste der ermittelten Cluster und befindet sich am rostral-medialen Rand der Maske (vgl. Abb. 10). Folglich liegt er direkt am Übergang zu den Masken des frontalen medialen und des subcallosalen Kortex, d. h. in unmittelbarer Nachbarschaft zum vmPFC (vgl. Abb. 4).

Im Folgenden werden die in negativer Korrelation zur Höhe des Angstlevels stehenden Cluster näher betrachtet und in die Ergebnisse der humanen neuronalen Forschung eingeordnet. Analog

zu den tierexperimentellen Ansätzen zeigt sich eine Funktion dieser Areale im Rahmen der Extinktion auch beim Menschen. Der subcallosale Kortex rückt zudem durch aktuelle Forschung zum Thema der bewussten Furchtüberwindung in den Fokus.

Im linken mOFC fand sich der Cluster C1, welcher mit einem  $p_{(FWE)}$  von 0.046 eine signifikant negative Korrelation zum Angstwert zeigte. Der mOFC weist Verbindungen zu einer Vielzahl von kortikalen und subkortikalen Strukturen auf. Er gilt als Hirnregion, welche die umfangreichsten direkten Verbindungen zur Amygdala besitzt [16]. Eine besondere Bedeutung bezüglich der Funktion des mOFC kommt der fMRT-basierten Studie von GOTTFRIED und DOLAN zu, da sie zeigen konnte, dass bei gesunden Probanden der mOFC bei der Extinktion aversiver Furchtreaktionen vermehrt aktiviert ist [66]. Somit fand sich ein Hinweis darauf, dass sich beim Menschen wie auch beim Nager eine inhibitorische Gedächtnisrepräsentation *während* der Extinktion bildet. Darüber hinaus wird die Annahme der Funktion des mOFC im Rahmen der Extinktion beim Menschen auch durch Befunde der strukturellen Bildgebung unterstützt: Bei einer Vermessung der Bestandteile des vmPFC beim Menschen durch MILAD ET AL. war die räumliche Ausdehnung des mOFC signifikant und direkt mit der Aufrechterhaltung des Extinktionserfolges korreliert [109].

Dorsal des Clusters C1, im linken SC direkt unterhalb des Genu des Corpus callosum, fand sich der mit 208 Voxeln größte Cluster mit einer negativen Korrelation zum Angstwert (C2,  $p_{(FWE)} = 0.037$ ). Der SC wird der in der Literatur teilweise dem anterioren cingulären Kortex zugerechnet und in diesem Fall als subgenualer ACC (sgACC) bezeichnet. Als Bestandteil des vmPFC wird ihm in dieser Form häufig eine Rolle bei der Extinktion zugerechnet. Allerdings gibt es für den SC selbst bisher überwiegend indirekte Hinweise für eine Funktion beim Extinktionslernen. So konnten RAUCH ET AL. zeigen, dass der SC bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) ein niedrigeres Volumen aufweist als bei gesunden Trauma-exponierten Probanden [139]. Nur unter der Voraussetzung, dass der Mechanismus der Furchtextinktion bei der PTSD gestört ist, lässt sich daraus eine Funktion des SC im Rahmen von Extinktionsprozessen ableiten. Aufgrund jüngerer Studien gilt eine Störung der Extinktion bei PTSD allerdings als wahrscheinlich [108].

In einer aktuellen Studie zur Furchtüberwindung bei Menschen zeigt sich zudem, dass der SC offenbar bei der bewussten Entscheidung zur Überwindung von Angst eine Rolle spielt. NILI ET AL. konfrontierten Probanden mit einer Schlangenphobie innerhalb des Kernspintomographen bei laufender Messung mit einer lebenden Schlange [119]. Die Aufgabe der Teilnehmer bestand

darin, in regelmäßigen Abständen darüber zu entscheiden, ob die Schlange weiter angenähert werden kann oder ob sie vom Probanden weg bewegt werden soll. Nur bei der Entscheidung, den phobischen Reiz weiter anzunähern, war die Aktivität im SC als einzigem Hirnareal signifikant erhöht. Die Aktivierung dieses Areals bei der Überwindung von Furcht stellt eine Parallele zur vorliegenden Studie vor. Interessant ist jedoch der Aspekt, dass die Furcht bei NILI ET AL. anders als bei den hier durchgeführten Expositionstherapien und auch bei der experimentellen Extinktion während der Messung sukzessive zu- und nicht abnahm. Weiterführende Studien wie die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen dem SC und weiteren neuronalen Arealen mittels Konnektivitätsanalysen könnten Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Expositionstherapie und Extinktion einerseits und der willkürlichen Entscheidung zur Furchtüberwindung herausarbeiten.

Der 159 Voxel umfassende Cluster C3 im rACC zeigte sich mit einem  $p_{(FWE)}$  von 0.017 am stärksten negativ mit der subjektiven Angst korreliert. Wie mOFC und SC wird auch der rACC zum vmPFC gerechnet. Zur Unterteilung des ACC in einen rostralen und einen dorsalen Teil siehe Kapitel 1.3.1. Im Unterschied zu den Ergebnissen von GOTTFRIED und DOLAN war in der Extinktionsstudie von PHELPS ET AL. nicht der mOFC, sondern der rACC das einzige präfrontale Areal beim Menschen, das während der Extinktion eine signifikante Aktivierung zeigte [128]. Ähnlich wie in den Tierexperimenten zur Extinktionsfunktion des ilPFC zeigte sich am zweiten Tag nach der Konditionierung eine signifikante Korrelation zwischen der Aktivität des rACC und der Amygdala-Response bei der Extinktion, während dies bei der Extinktion am ersten Tag nach der Konditionierung noch nicht der Fall war. Dies spricht analog zu den Ergebnissen der Tierforschung auch beim Menschen für die Relevanz des rACC insbesondere bei der Aufrechterhaltung der Extinktion.

Als einziger Cluster, welcher nicht dem vmPFC zuzurechnen war, fand sich im rechten OFC der Cluster C4 mit einer negativen Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und Angstwert. Allerdings entsprach das  $p_{(FWE)}$  von 0.098 nur einem statistischen Trend, ohne dass dabei das Signifikanzniveau erreicht wurde. Das Ergebnis könnte ein Hinweis auf die Rolle höherer kognitiver Prozesse im Rahmen der Expositionstherapie sein. WAGER ET AL. fanden ebenfalls eine Region im rechten ventrolateralen PFC, deren Aktivität während der kognitiven Neubewertung aversiver Bilder mit reduzierter negativer Emotion korreliert war [170]. Wie oben bereits erwähnt und aus den Abbildungen 4 und 10 ersichtlich, liegt C4 darüber hinaus am medio-rostralen Rand der Maske des rechten OFC und damit in unmittelbarer Nachbarschaft

zum vmPFC. Somit kann dieser Cluster alternativ lediglich als Ausläufer der Aktivität des vmPFC interpretiert werden.

#### 4.4 Interaktionen des vmPFC

Wenn der vmPFC eine kausale Rolle im Rahmen der Furchtreduktion während der Exposition übernimmt, schließt sich die Frage an, über welche neuronalen Interaktionen er die Angst im Rahmen einer Expositionstherapie zu vermindern vermag. Aus neuroanatomischen Studien ist bekannt, dass vom medialen PFC ausgehend eine Vielzahl von Projektionen zur Amygdala besteht [56]. Wie oben dargelegt, übt der ilPFC beim Nager sowohl beim Extinktionslernen als auch bei der Expression der Extinktion einen inhibitorischen Einfluss auf die Amygdala aus. Eine elektrische Stimulation des ilPFC setzt auch die Erregbarkeit von Efferenzen des zentralen Kerns der Amygdala herab [136]. Auch beim Menschen sprechen die Studienergebnisse für einen inhibitorischen Einfluss des vmPFC auf die Amygdala [99, 153, 157].

Vor diesem Hintergrund überrascht es zunächst, dass im Rahmen dieser Studie keine positiven Korrelationen zwischen Angstlevel und der Amygdala, aber auch anderen Angst-assoziierten Arealen wie insulärem Kortex, dACC, PCC und Hippocampus in den Daten gezeigt werden konnten. Dementsprechend wurde Hypothese H2 abgelehnt. Dieses Ergebnis kann ein Hinweis darauf sein, dass die Angstreduktion im Rahmen einer Expositionstherapie – bei unverändert hoher exzitatorischer Aktivität – ausschließlich durch die Zunahme der inhibitorisch wirkenden präfrontalen Aktivierung erfolgt. Somit wäre die empfundene Angst als ein Korrelat des Verhältnisses oder der „Differenz“ zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität aufzufassen. Die im Laufe der Expositionstherapie erfolgende Angstreduktion ginge somit im Wesentlichen mit einer Aktivitätserhöhung des inhibitorisch wirkenden vmPFC bei gleich bleibender Aktivität der exzitatorisch wirksamen Areale einher.

Neben der Annahme, dass die Angstreduktion tatsächlich ohne eine Änderung der Aktivität exzitatorisch wirkender Areale einhergeht, sind methodische Aspekte in Verbindung mit den spezifischen Charakteristika der untersuchten exzitatorischen Areale in Erwägung zu ziehen. Bezüglich der *Amygdala* wurde bereits darauf hingewiesen, dass – sowohl beim Menschen als auch beim Nager – in der Regel kurze und phasische Aktivierungen dieser Struktur, meist direkt nach Stimuluserkennung, beobachtet werden [28, 32]. Aufgrund der hier vorliegenden Konstanz der Situation ohne zusätzliche Darbietung weiterer Stimuli und der relativ langen Messdauer mit methodischer Ausrichtung auf die Erkennung längerfristiger Trends stellt dies eine mögliche

Erklärung für das Fehlen einer positiven Korrelation zwischen Angstwert und Amygdala-Aktivität dar. Des Weiteren ist von Bedeutung, dass die Amygdala zunehmend nicht nur mit der Angstexpression und der Bildung, sondern auch mit der Extinktion konditionierter Gedächtnisinhalte in Verbindung gebracht wird, was insbesondere für die frühe Phase des Extinktionslernens gilt [98, 128]. Im Rahmen des typischen Therapieverlaufes dieser Studie kann es daher sowohl zu Beginn der Exposition als Ausdruck starker Angst, als auch im späteren Verlauf aufgrund von Extinktionsprozessen zu einer Aktivierung der Amygdala gekommen sein. Bei ähnlicher Intensität dieser beiden einander entgegen gesetzten Effekte wäre eine positive Korrelation mit dem Angstwert bei einer Betrachtung der gesamten Exposition nicht feststellbar. Gleiches gilt auch bei Gültigkeit der Annahme, dass basolaterale Anteile der Amygdala eher bei der Konditionierung von Furcht aktiv sind, während inhibitorische Verbindungen vom mPFC, die im Rahmen der Extinktion aktiv sind, auf zentrale Kerne der Amygdala abzielen [136]. In diesem Fall wären reproduzierbare Aktivierungen von Subregionen innerhalb der relativ kleinen ROI-Masken für die Amygdalae aufgrund der räumlich begrenzten Auflösungsfähigkeit der fMRT nicht zu erwarten.

Der *insuläre Kortex* wird als Bestandteil eines Furcht-Netzwerkes mit der Angstexpression beim Menschen in Verbindung gebracht. PHELPS ET AL. vermuten, dass er eine kortikale Repräsentation der Angst an die Amygdala weitergibt, womit er eher mit antizipatorischer Angst assoziiert ist [129]. Dass der insuläre Kortex als eine Struktur der Säugetiere im Rahmen der in dieser Studie durchgeführten Expositionstherapien keine signifikante Aktivierung zeigt, betont die Rolle eines phylogenetisch älteren Prozesses wie der Extinktion, der bei einer unmittelbaren, direkten Bedrohung, nicht aber bei einer fernen Gefahr greift. Die weiteren mit der Expression von Angst in Verbindung gebrachten Areale *dACC*, *PCC* und *Hippocampus* zeigten ihre Aktivierungen vornehmlich in Furchtkonditionierungsparadigmen. Im Unterschied zur vorliegenden Studie kam es bei diesen Paradigmen nicht zu einer als existenziell bedrohlich empfundenen Angst und die Aktivierungen waren nur von kurzer Dauer. Durchaus denkbar ist jedoch auch, dass der Stichprobenumfang lediglich ausreichend war, um die – womöglich in der Tat in stärkerer Korrelation zur Angst stehenden – präfrontalen Areale direkt mit dem Angstverlauf verknüpft zu zeigen.

Zur Aufklärung, in welcher Weise sich das Fehlen positiver Korrelationen zwischen Angstwert und Angst-assoziierten Arealen erklären lässt, kann in Zukunft die Durchführung von Korrelationsanalysen zwischen den neuronalen Arealen aufschlussreich sein. Hier wird aufgrund der Repetitionszeit von drei Sekunden eine feinere zeitliche Auflösung als bei der Korrelation

zwischen der Signalintensität und dem alle 30 Sekunden erfassten Angstwert möglich. Eine negative Korrelation zwischen der Aktivität von vmPFC und Amygdala wäre ein Hinweis darauf, dass der vmPFC bereits während der Exposition einen aktiven inhibitorischen Einfluss auf diese Areale ausübt, der die Aktivität der Amygdala selbst herabsetzt. Des Weiteren könnte mittels Konnektivitätsanalysen nach Interaktionen zwischen den ermittelten Clustern des vmPFC als „Seed Regions“ und weiteren neuronalen Strukturen gesucht werden, die außerhalb der Literaturbasierten ROI liegen.

Ein Einsatz von Konnektivitätsanalysen erscheint auch lohnenswert, da neben der Gleichsetzung von Extinktion und Exposition alternative Theorien über die neuronalen Mechanismen der Expositionstherapie existieren, welche die Rolle höher entwickelter kognitiver Prozesse beim Menschen betonen [48, 78]. Dies begründet sich etwa in der Tatsache, dass Aktivierungen in Assoziation mit Prozessen der Angstreduktion beim Menschen – anders als in den Tierversuchen – auch in dorsalen und lateralen Anteilen des PFC (dlPFC) gezeigt werden konnten [153]. Demzufolge wird die Aktivität des dlPFC mit höheren kognitiven Fähigkeiten zur Emotionsregulation in Verbindung gebracht, wobei davon ausgegangen wird, dass der Emotionsregulierende, hemmende Einfluss des dlPFC auf die Amygdala ebenfalls über den vmPFC vermittelt wird [159]. Die Untersuchung derartiger Interaktionen könnte beim Menschen mittels Konnektivitätsanalysen mit den ermittelten Clustern des vmPFC als Seed Regions erfolgen. Entsprechende Analysen sind jedoch nicht mehr Bestandteil dieser Studie, deren Ziel es war, erstmalig während der Expositionstherapie mittels funktioneller MRT (zunächst grundlegende) neuronale Mechanismen zu zeigen.

#### **4.5 Peripherphysiologische Aspekte**

Ziel der Korrelationsanalysen zwischen dem subjektiven Angstwert als wichtigstem Angst-Indikator und den peripherphysiologischen Parametern war eine Objektivierung der berichteten Angstwerte der Versuchsteilnehmer. Die Validierung subjektiver Probandenangaben ist von Relevanz bei der Interpretation der Daten und gilt als Qualitätsmerkmal für Studien, die diese Angaben in die statistische Analyse integrieren [58, 153].

Trotz geringerer Stichprobenumfänge von  $n = 7$  für die Herzrate und  $n = 4$  für die elektrodermale Aktivität zeigte sich insgesamt eine deutliche Korrelation zwischen subjektiven Angstwert einerseits und Herzrate ( $p = 0.011$ ) bzw. SCL ( $p < 0.001$ ) andererseits. Somit wurden die Hypothesen H4a und H4b angenommen.

Der Angstwert wird durch dieses Ergebnis objektiv nachvollziehbar, was auch zur Validität der übrigen Ergebnisse beiträgt. Es musste im Vorfeld davon ausgegangen werden, dass sich die Patienten in ihren subjektiven Einschätzungen zum Teil deutlich unterscheiden können, was die Korrelationsanalyse zwischen Angstwert und fMRT-Signalverlauf belastet hätte. Ebenfalls denkbar war eine Angabe von Angstwerten im Sinne der sozialen Erwünschtheit. Um den therapeutischen Erwartungen zu entsprechen, hätte der idealtypische Verlauf der Expositionstherapie mit hohem maximalem Angstwert und anschließendem Angstabfall auf sehr niedrige Werte nur vorgetäuscht worden sein können. Dies gilt insbesondere, da es bei einer Rekrutierung durch persönliche Ansprache mit freiwilliger Zusage naturgemäß zu einer Selektion besonders angepasster Patienten kommen kann.

In den Korrelationsanalysen zwischen Herzrate und neuronaler Aktivität zeigte sich im Gegensatz zur hypothesenkonformen negativen Korrelation zwischen vmPFC und subjektiver Angst ein unerwartetes Ergebnis. Die Aktivität des Clusters C5, welche mit einem  $p_{(FWE)}$  von 0.058 allerdings nur im Sinne eines statistischen Trends positiv mit der Höhe der Herzrate korreliert war, befand sich im rechten frontalen medialen Kortex und damit innerhalb eines mit Angstreduktion und Extinktion in Verbindung gebrachten Areals. Positive Korrelationen mit Angst-assoziierten Arealen (Hypothese H2b) fanden sich dagegen ebenso wenig wie negative Korrelationen mit präfrontalen Arealen (Hypothese H1b). Sollte sich das Ergebnis bei größeren Fallzahlen bestätigen, könnte es sich um einen Hinweis auf eine pathologische Regulation der Herzrate bei Agoraphobie-Patienten handeln. In Studien zum Plasma-Kortisol- und ACTH-Level konnte bei Patienten mit Agoraphobie und Panikstörung eine Dissoziation von Angstlevel und Hormonkonzentrationen gezeigt werden [68, 155, in press]. Auch bezüglich kardiophysiologischer Prozesse zeigten sich in früheren Untersuchungen bei Agoraphobie-Patienten Auffälligkeiten [40, 55].

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Die Versuche wurden so weit wie möglich wie eine konventionelle Expositionstherapie außerhalb des Kernspintomographen gestaltet. Anders als bei einer solchen stellt das Liegen in der MRT-Röhre jedoch ein künstliches Szenario dar, das nicht den Situationen des alltäglichen Lebens zuzurechnen ist und dem die Patienten teilweise erstmalig in ihrem Leben ausgesetzt waren. Es war trotz ständiger Anwesenheit eines Therapeuten kein kontinuierlicher verbaler Kontakt möglich. Durch die Enge der Röhre war die Bewegungsfreiheit eingeschränkt und

Ablenkungsmöglichkeiten, etwa das Beobachten anderer Fahrgäste in der U-Bahn, waren nicht gegeben. Zudem befanden sich die Patienten in einem dunklen Raum in liegender Position. Dadurch bestand am Ende der Messung die Gefahr des durch Erschöpfung bedingten Einschlafens und des plötzlichen schreckhaften Erwachens, worauf die Patienten gesondert hingewiesen werden mussten.

Die Verläufe der fMRT-begleiteten Expositionen zeigen jedoch, dass unter den gegebenen experimentellen Bedingungen die Angst der Patienten in einer für Expositionstherapien charakteristischen Form ansteigt und im weiteren Verlauf wieder abfällt. In Verbindung mit den Ergebnissen der Korrelationsanalysen kann daher davon ausgegangen werden, dass im Rahmen der Studie erfolgreiche Expositionen stattfanden. Ein weiteres Angleichen an eine konventionelle Expositionstherapie wäre damit bei zukünftigen Projekten nicht erforderlich und aus methodischer Sicht auch nicht erwünscht. So würde es bei einem kontinuierlichen therapeutischen Kontakt, dem Zulassen von Patientenbewegungen oder der Konfrontation mit weiteren phobischen Reizen während der Sessions zu Aktivitätsüberschneidungen mit anderen neuronalen Effekten und zu inakzeptablen Bewegungsartefakten kommen.

Die therapeutischen Interventionen in den Pausen zwischen den Sessions erfolgten nach zuvor festgelegten Regeln (vgl. Kapitel 2.5), mussten dabei aber im Einzelfall jeweils dem konkreten Verlauf der Untersuchung angepasst werden. Somit wurden während der Therapien zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene „Reize“ wie die Unterstützung des Patienten oder die Provokation bzw. Steigerung der Angst „appliziert“. Wie in den Überlegungen zum Studiendesign (Kapitel 2.7) dargelegt, war der Verzicht auf eine vollständige Standardisierung zum Zwecke der realistischen Abbildung des natürlichen Therapieverlaufes indes durchaus gewünscht. Ähnliches gilt für die Länge der therapeutischen Interventionen, die in etwa 11% der Fälle verlängert werden mussten. In dieser Zeit konnte keine Erfassung neuronaler Aktivität erfolgen, da sich die Akquisition der Bilddaten auf die fünfminütigen fMRT-Sessions beschränkte.

Abgesehen vom Grad der Standardisierung ist bei der Konfrontation phobischer Patienten mit einer für sie sehr gefürchteten Situation naturgemäß mit Unregelmäßigkeiten in den Abläufen zu rechnen. Bezüglich der Datenauswertung sind hier die deutlich über das Normalmaß hinausgehenden Bewegungsartefakte während der Messungen zu nennen. Durch eine tief greifende statistische Korrektur durch das FSL Artifact Correction Tool (FACT) wurde diesem Aspekt Rechnung getragen, was jedoch die Verwerfung eines Teils der Daten mit sich brachte.

Obgleich ein Design mit wenig Events und einer relativ langen Messdauer verwendet wurde und nur etwa 16% aller Daten aufgrund von Bewegungsartefakten ausgeschlossen bzw. gesondert markiert werden mussten, kann der Ersatz kompletter Volumina und Sessions zu einer gewissen Verfälschung der Ergebnisse führen. In drei Fällen kam es zudem bereits vor Betreten des Kernspintomographen zu sehr starker Angst, sodass die Patienten hier zunächst verbal unterstützt werden mussten. Dementsprechend konnte in diesen Fällen ein Teil der Therapie nicht erfasst werden. Dennoch zeigt die Analyse der Angstverläufe, dass die Untersuchungen im Kernspintomographen insgesamt durchaus kohärenten und vollständigen Expositionstherapien entsprechen.

Hinsichtlich des Studiendesigns ist anzumerken, dass die Erfassung der subjektiven Angst während der Exposition alle 30 Sekunden mit der Frage nach der *zu diesem Zeitpunkt* vorliegenden Angst erfolgte. Die Intervalle wurden nicht kürzer gewählt, um die Ablenkung von der Situation durch die Skala so gering wie möglich zu halten. Im Rahmen der späteren Auswertung wurde der jeweils angegebene Wert für das gesamte 30-Sekunden-Intervall, d. h. für den Zeitraum der Anzeige der Skala und der nachfolgenden Fixationsphase verwendet. Trotz der Beobachtung, dass sich die Angstwerte von der einen Anzeige der Skala bis zur nächsten nur selten um mehr als einen Punkt unterschieden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass während der Fixationsphase zum Teil andere Angstwerte als während der Skalaanzeige vorgelegen haben.

Grundsätzliche Überlegungen zur Interpretierbarkeit der funktionellen Daten sind wie bei jeder fMRT-Studie angebracht; ausführliche Erörterungen finden sich bei LOGOTHETIS [104] und HUETTEL ET AL. [81]. An dieser Stelle soll nur darauf hingewiesen werden, dass bisher nicht abschließend geklärt ist, welcher Art die exakte neuronale Aktivität ist, die eine erhöhte Sauerstoffsättigung im Blut und damit ein stärkeres BOLD-Signal verursacht. Wenngleich der neuronale Output der Nervenzellen gemeinsam mit dem Signal variiert, konnte gezeigt werden, dass der über lokale Feldpotentiale gemessene afferente Input einen noch stärkeren Zusammenhang mit dem BOLD-Signal aufweist [104]. Das ereignisarme Design dieser Studie und die methodische Ausrichtung auf die Erfassung längerfristiger Trends sind an dieser Stelle jedoch von Vorteil, da sie eine Robustheit gegenüber kurzfristigen Abweichungen mit sich bringen.

Bezüglich der peripherphysiologischen Parameter Herzrate und Skin Conductance Level ist festzuhalten, dass sie relativ unspezifische Maße für die vegetative Erregung darstellen. Eine Unterscheidung, welche Emotion der Erregung zugrunde liegt oder ob gar nur Aufmerksamkeits-

oder Informationsverarbeitungsprozesse ursächlich für eine Änderung von Herzrate bzw. SCL sind, ist allein anhand der Messergebnisse nicht möglich. Im Rahmen der vorliegenden Studie wird davon ausgegangen, dass zu jedem Zeitpunkt im Wesentlichen die Angst der Patienten die Herzrate und den SCL bestimmt, was insbesondere aufgrund des Fehlens weiterer Stimuli oder Aufgaben während der Messung und die Korrelation der peripherphysiologischen Parameter mit dem Angstwert wahrscheinlich erscheint. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass beispielsweise zusätzlich kognitive Prozesse eine Rolle für die Änderungen der peripherphysiologischen Parameter gespielt haben können.

#### **4.7 Implikationen für Psychopathologie und Therapie von Phobien**

Hinsichtlich der Aufklärung der Psychopathologie phobischer Erkrankungen können die Ergebnisse zunächst als Hinweis aufgefasst werden, dass eine Unterfunktion des vmPFC – einhergehend mit einer Störung des Extinktionslernens – einen Erklärungsansatz für die mangelnde Suppression exzitatorischer Areale bietet und auf diese Weise zur Persistenz von pathologischen Angstreaktionen führt. Entsprechende Auffassungen finden sich in der Literatur für die PTSD [108, 109, 132], aber auch für Phobien [153]. Dem entgegengesetzt kann argumentiert werden, dass es offensichtlich bei Agoraphobie-Patienten während der Expositionstherapie zu deutlich messbarer neuronaler Aktivität kommt, der mit hoher Wahrscheinlichkeit Extinktionsprozesse zugrunde liegen. Somit erscheint es nahe liegender, dass die Extinktionsmechanismen bei phobischen Patienten nicht gestört sind, sondern dass vielmehr das phobische Vermeidungsverhalten im Sinne einer operanten Konditionierung für die Aufrechterhaltung der Ängste maßgeblich ist.

Beim untersuchten Teilnehmerkollektiv handelte es sich um eine typische Stichprobe von Agoraphobie-Patienten mit einer Restsymptomatik nach bereits erfolgter kognitiver Verhaltenstherapie (vgl. Kapitel 4.2). Nach ähnlichen Ergebnissen in Prä-post-Studien bei Spinnenphobie und Panikstörung – der Zunahme der Aktivität präfrontaler Areale nach kVT einschließlich Expositionen – konnte ein Aktivitätsanstieg des vmPFC in der vorliegenden Studie auch für die Agoraphobie gezeigt werden. Dies spricht für das Vorliegen ähnlicher Mechanismen bei der Expositionstherapie der genannten Angsterkrankungen.

Von nicht minderer Bedeutung als die Aufklärung von Ätiologie und Psychopathologie ist die Notwendigkeit der Verbesserung der Therapieansätze von Agoraphobie und Panikstörung. Trotz der nachweislich hohen Wirksamkeit der Expositionstherapie bestehen Verbesserungspotenziale

dieser Therapieform. Die mittelfristige Therapieerfolgsrate der kVT wird derzeit mit 44% angegeben [62]. Eine Verminderung der Anzahl der notwendigen Therapiesitzungen könnte den relativ hohen Anteil an Abbrüchen bei der kVT verkleinern [169].

Die Bedeutung des nachweislich Extinktions-relevanten vmPFC während der Expositionstherapie nährt die Hoffnung, dass Methoden zur Verbesserung des Extinktionseffektes auch zur Optimierung der Expositionssitzungen genutzt werden können. Es existieren verschiedene pharmakologische Substanzen, die im Tierexperiment das Extinktionslernen beschleunigen bzw. in seiner nachhaltigen Wirksamkeit verbessern konnten. Dazu gehören der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Racloprid [133], der cannabinoide Serotonin-Wiederaufnahmehemmer AM404 [38], der partielle NMDA-Rezeptoragonist D-Cycloserin [102] sowie Glucokortikoide [178]. Beim Menschen wurde in Studien vor der Expositionstherapie D-Cycloserin bereits als pharmakologischer Verstärker eingesetzt und zeigte bei Patienten mit einer phobischen Erkrankung in der Tat eine Verbesserung des Therapieerfolges [79, 143]. Weiterhin ist möglich, dass sich der Therapieerfolg durch eine von außen herbeigeführte zusätzliche Aktivitätserhöhung des vmPFC während des Expositionstrainings verbessern lässt. Denkbare Ansätze sind die transkranielle Magnetstimulation [39], die Tiefenhirnstimulation [1] und die Meditation [100].

Im Gegensatz zu den die Extinktion begünstigenden Pharmaka und Maßnahmen konnte für die Substanzklassen der Betablocker [35] und der Benzodiazepine [25] gezeigt werden, dass diese bei Tieren den Extinktionserfolg vermindern. Auch hier erscheinen humane Studien lohnenswert, da gegebenenfalls bei der Einnahme dieser Medikamente die Gefahr einer Wirkungsverminderung der Expositionstherapie besteht.

## 5 Schlussbetrachtung und Ausblick

Durch die Studie wurde erstmalig die neuronale Aktivität per fMRT während einer In-vivo-Expositionstherapie bei agoraphobischen Patienten gemessen. Die isolierte Betrachtung der neuronalen Aktivierung während der Exposition ermöglichte dabei erstmals die unmittelbare Vergleichbarkeit der Psychotherapie bei einer Phobie und der Grundlagen-Extinktionsforschung. Es konnte eine Aktivitätszunahme präfrontaler Areale in Form von drei Subregionen des vmPFC während der Furchtreduktion unter Expositionstherapie gezeigt werden. Der mit dem Abfall der Angst zeitlich zusammenfallende Aktivitätsanstieg des vmPFC spricht aufgrund dessen bekannter Rolle bei Extinktionsprozessen dafür, dass der basale Lernmechanismus der Extinktion eine maßgebliche Rolle bei der Angstreduktion während der Exposition spielt. Unter Hinzuziehung tierexperimenteller Arbeiten zum ilPFC, welcher das Korrelat des Nagers zum humanen vmPFC darstellt, kann weiterhin angenommen werden, dass sich während der Exposition eine inhibitorisch wirksame Gedächtnisrepräsentation innerhalb des vmPFC bildet, die bei späterer Konfrontation mit dem aversiven Stimulus eine Unterdrückung von Angst bewirkt.

Aufgrund der guten Einordnungsmöglichkeit der Ergebnisse in die Literatur ist zu erwarten, dass sie sich in weiteren größeren Stichproben wiederholen und ausbauen lassen. Ein größerer Stichprobenumfang würde auch eine separate Analyse bestimmter zeitlicher Bereiche wie der Phase des Angstmaximums, des Beginns und des Endes der Untersuchung ermöglichen. Hier wären Unterschiede in der Aktivierungsverteilung im subkortikal-präfrontalen Netzwerk zu erwarten. Für eine tiefere Interpretation der Daten und die Identifizierung neuronaler Wechselwirkungen kann zudem die Durchführung von Konnektivitätsanalysen aufschlussreich sein, bei denen nach psychophysiologischen Interaktionen zwischen den ermittelten Clustern des vmPFC und weiteren neuronalen Strukturen gesucht wird. Hier wird eine feinere zeitliche Auflösung als bei der Korrelation zwischen Signalintensität und Angstwert möglich, wodurch möglicherweise auch Korrelate ansteigender Angst mit zügiger Habituation identifiziert werden können. Des Weiteren könnten aktuelle Strömungen wie die Balance zwischen vmPFC und dACC als direkte Gegenspieler der Extinktion oder kognitive Einflüsse durch dorsolaterale Anteile des PFC aufgegriffen werden.

Ein interessanter Ansatz ist auch die Kombination der fMRT-Messung mit einer Gabe von Pharmaka, die das Extinktionslernen nachweislich beeinflussen. Ein Vergleich medizierter Probanden mit einer nicht-medizierten Kontrollgruppe könnte zeigen, ob beispielsweise das

Pharmakon eine stärkere Aktivierung der präfrontalen Strukturen bewirkt oder ob zusätzliche neuronale Strukturen aktiv sind. Dies könnte auch strukturübergreifende neuronale Zusammenhänge beim Menschen zeigen, ohne dabei einen Umweg über tierexperimentelle Methoden nehmen zu müssen. Um der Frage nachzugehen, auf welche Transmittersysteme die gemessene Aktivität zurück zu führen ist, könnten Kombinationsstudien mit PET- oder SPECT-Techniken bzw. zytoarchitektonische In-vivo-Messungen weiterführende Erkenntnisse bringen.

Im Hinblick auf die von klassischen fMRT-Designs abweichende Methodik dieser Studie ist festzuhalten, dass mit der direkten Symptomerfassung während der Exposition, dem verhaltensgeleiteten parametrischen Ansatz und der Validierung subjektiver Probandenangaben durch peripherphysiologische Parameter einige aktuell in der Literatur geforderte Kriterien erfüllt wurden. Dabei kam es ohne die Verwendung von Kovariaten und bei relativ kleinem Stichprobenumfang bereits zu literaturkonformen Ergebnissen. Offenbar bietet der verhaltensgeleitete Ansatz mit parametrischer Modulation für Fragestellungen, in denen eine kontinuierliche Symptomerfassung ohne Bildung von Durchschnittswerten angebracht ist, eine interessante Ergänzung zu den klassischen Kontrast-Designs. Ebenfalls erwähnenswert und von möglichem Interesse für weitere Studien ist die Bereitschaft vieler Agoraphobie-Patienten, sich zu Forschungszwecken ihrer stärksten Angst auszusetzen. Dies ist vermutlich nur möglich, wenn die Patienten im Vorfeld die Erfahrung gemacht haben, dass sie von einer Expositionstherapie in hohem Maße selbst profitieren.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Erforschung neuronaler Prozesse während der Expositionstherapie bei phobischen Patienten einen lohnenswerten Ansatz darstellt. Vor dem Hintergrund der ständigen Verbesserung der technischen Möglichkeiten ist davon auszugehen, dass in Zukunft eine Vielzahl weiterer Studien den Einfluss von Psychotherapieverfahren auf das Gehirn untersucht. Dies kann von großem Nutzen für ein tieferes Verständnis von Ätiologie und Pathophysiologie, insbesondere aber auch für die Optimierung der Therapie von Agoraphobie und Panikstörung sein. Aufgrund des hohen individuellen Leidensdrucks der Patienten und der enormen gesundheitspolitischen Bedeutung ist dies ohne Zweifel erstrebenswert.

## 6 Zusammenfassung

Die In-vivo-Expositionstherapie ist eine wirksame Behandlungsform für phobische Erkrankungen. Die neuronalen Grundlagen, auf denen die erfolgreiche Angstreduktion basiert, sind jedoch in weiten Teilen ungeklärt.

Zur Untersuchung der neuronalen Mechanismen, die während einer Expositionstherapie wirksam sind, wurden zehn Patienten mit einer nach DSM-IV diagnostizierten Agoraphobie einschließlich der Angst vor engen Räumen im Rahmen einer experimentellen, jedoch einer Standard-Therapie sehr ähnlichen Expositionstherapie der engen Röhre eines Kernspintomographen ausgesetzt. Während der Exposition wurden neben den per funktioneller MRT erfassten neuronalen Aktivierungen in den a priori definierten Zielregionen parallel die subjektive Angst der Patienten sowie ihre peripher-vegetativen Korrelate erfasst und innerhalb der individuellen Angstverläufe der Patienten durch Regressionsanalysen miteinander in Beziehung gesetzt.

Während der Untersuchungen zeigte sich bei den Patienten ein für Expositionstherapien typischer Angstverlauf. Die neuronale Aktivität der zum ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) gehörenden Areale zeigte eine negative Korrelation zur subjektiven Angst der Patienten. Entsprechende Cluster fanden sich im medialen orbitofrontalen, im subcallosalen und im rostralen anterioren cingulären Kortex. Die subjektive Angst der Patienten war mit der Herzrate und dem Hautleitwert der Patienten korreliert.

Der mit der Abnahme der Angst zeitlich zusammenfallende Aktivitätsanstieg des vmPFC spricht aufgrund dessen bekannter Rolle im Rahmen des basalen Lernmechanismus der Extinktion dafür, dass dieser Mechanismus eine maßgebliche Rolle bei der Angstreduktion während der Exposition spielt. Unter Hinzuziehung tierexperimenteller Arbeiten zum infralimbischen PFC (ilPFC), welcher das Korrelat des Nagers zum humanen vmPFC darstellt, kann weiterhin geschlossen werden, dass sich bereits während der Exposition eine inhibitorische Gedächtnisrepräsentation innerhalb des vmPFC bildet, die bei späterer Konfrontation mit dem aversiven Stimulus eine Reduktion von Angst bewirkt.

Zur Untersuchung weiterer Aspekte wie dem Wechselspiel zwischen vmPFC und Amygdala oder der Rolle kognitiver Einflüsse durch dorsolaterale Anteile des PFC können in Zukunft Konnektivitätsanalysen aufschlussreich sein, bei denen nach Interaktionen zwischen den ermittelten Clustern des vmPFC und weiteren neuronalen Strukturen gesucht wird.

## Literaturverzeichnis

- [1] Abelson, J. L.; Curtis, G. C.; Sagher, O.; Albucher, R. C.; Harrigan, M.; Taylor, S. F.; Martis, B. und Giordani, B. (2005): Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder, *Biol.Psychiatry* (Band 57), Nr. 5, Seite 510-516.
- [2] Akirav, I.; Raizel, H. und Maroun, M. (2006): Enhancement of conditioned fear extinction by infusion of the GABA(A) agonist muscimol into the rat prefrontal cortex and amygdala, *Eur.J.Neurosci.* (Band 23), Nr. 3, Seite 758-764.
- [3] Amaro E Jr und Barker, G. J. (2006): Study design in fMRI: basic principles, *Brain Cogn* (Band 60), Nr. 3, Seite 220-232.
- [4] Andor, F. (2008): Panik ist nicht gleich Panik - Identifizierung symptomspezifischer Subtypen der Panikstörung.
- [5] Angenendt, J.; Frommberger, U. und Berger, M. (2004): Angststörungen, Berger, M., *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie.* 2. Auflage, Seite 637-690, München.
- [6] Ashburner, J. und Friston, K. J. (1999): Nonlinear spatial normalization using basis functions, *Hum Brain Mapp* (Band 7), Seite 254-266.
- [7] Ax, A. F. (1953): The physiological differentiation between fear und anger in humans, *Psychosomatic Medicine* (Band 15), Seite 433-442.
- [8] Bandelow, B. (1995): Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale, *Int.Clin.Psychopharmacol.* (Band 10), Nr. 2, Seite 73-81.
- [9] Bandelow, B. (1997): Panik- und Agoraphobieskala (PAS), Göttingen.
- [10] Bandelow, B. (2001): Panik und Agoraphobie. Diagnose, Ursachen, Behandlung., Wien.
- [11] Bandelow, B. (2006): Panikstörung und Agoraphobie. Diagnose, Differenzialdiagnose und Komorbidität (Band 2.1.).
- [12] Bandelow, B.; Spath, C.; Tichauer, G. A.; Broocks, A.; Hajak, G. und Ruther, E. (2002): Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder, *Compr.Psychiatry* (Band 43), Nr. 4, Seite 269-278.
- [13] Bandelow, B. und Wedekind, D. (2006): Angst - Neurobiologie, *Neurobiologie psychischer Störungen.*
- [14] Bandelow, B.; Zohar, J.; Hollander, E.; Kasper, S.; Moller, H. J.; Zohar, J.; Hollander, E.; Kasper, S.; Moller, H. J.; Bandelow, B.; Allgulander, C.; Ayuso-Gutierrez, J.; Baldwin, D. S.; Buenvicinus, R.; Cassano, G.; Fineberg, N.; Gabriels, L.; Hindmarch, I.; Kaiya, H.; Klein, D. F.; Lader, M.; Lecrubier, Y.; Lepine, J. P.; Liebowitz, M. R.; Lopez-Ibor, J. J.; Marazziti, D.; Miguel, E. C.; Oh, K. S.; Preter, M.; Rupprecht, R.; Sato, M.; Starcevic, V.; Stein, D. J.; van Ameringen, M. und Vega, J. (2008): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision, *World J Biol.Psychiatry* (Band 9), Nr. 4, Seite 248-312.
- [15] Barrett, D.; Shumake, J.; Jones, D. und Gonzalez-Lima, F. (2003): Metabolic mapping of mouse brain activity after extinction of a conditioned emotional response, *J.Neurosci.* (Band 23), Nr. 13, Seite 5740-5749.
- [16] Beauregard, M. (2007): Mind does really matter: evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect, *Prog.Neurobiol.* (Band 81), Nr. 4, Seite 218-236.

- [17] Bechara, A.; Damasio, H. und Damasio, A. R. (2000): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex, *Cereb.Cortex* (Band 10), Nr. 3, Seite 295-307.
- [18] Bekker, MH. und van Mens-Verhulst, J. (2007): Anxiety disorders. Sex differences in prevalence, degree, and background but gender-neutral treatment, *Gend Med* (Band 4), Seite 178-193.
- [19] Berlau, D. J. und McGaugh, J. L. (2006): Enhancement of extinction memory consolidation: the role of the noradrenergic and GABAergic systems within the basolateral amygdala, *Neurobiol.Learn.Mem.* (Band 86), Nr. 2, Seite 123-132.
- [20] Berntson, G. G.; Bigger, J. T., Jr.; Eckberg, D. L.; Grossman, P.; Kaufmann, P. G.; Malik, M.; Nagaraja, H. N.; Porges, S. W.; Saul, J. P.; Stone, P. H. und van der Molen, M. W. (1997): Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats, *Psychophysiology* (Band 34), Nr. 6, Seite 623-648.
- [21] Bortz, J. (1999): *Statistik für Sozialwissenschaftler*, Berlin.
- [22] Boshuisen, M. L.; Ter Horst, G. J.; Paans, A. M.; Reinders, A. A. und den Boer, J. A. (2002): rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest, *Biol.Psychiatry* (Band 52), Nr. 2, Seite 126-135.
- [23] Boucsein, W. (1988): *Elektrodermale Aktivität. Grundlagen, Methoden und Anwendungen*, Berlin.
- [24] Bouton, M. E.; Garcia-Gutierrez, A.; Zilski, J. und Moody, E. W. (2006): Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse, *Behav Res.Ther.* (Band 44), Nr. 7, Seite 983-994.
- [25] Bouton, M. E.; Kenney, F. A. und Rosengard, C. (1990): State-dependent fear extinction with two benzodiazepine tranquilizers, *Behav Neurosci* (Band 104), Seite 44-55.
- [26] Bouton, M. E.; Mineka, S. und Barlow, D. H. (2001): A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder, *Psychol Rev.* (Band 108), Nr. 1, Seite 4-32.
- [27] Bradwejn, J. und Koszycki, D. (2001): Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies, *Scand.J.Clin.Lab Invest Suppl* (Band 234), Seite 19-27.
- [28] Breitner, H. C.; Etcoff, N. L.; Whalen, P. J.; Kennedy, W. A.; Rauch, S. L. und Buckner, R. L. (1996): Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression., *Neuron* (Band 17), Seite 875-887.
- [29] Bremner, J. D. (2004): Brain imaging in anxiety disorders, *Expert.Rev.Neurother.* (Band 4), Nr. 2, Seite 275-284.
- [30] Brett, M. (2010): Thresholding with Random Field Theory, <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/randomfields.html>.
- [31] Brett, M.; Johnsrude, I. S. und Owen, A. M. (2002): The problem of functional localization in the human brain, *Nat.Rev.Neurosci* (Band 3), Nr. 3, Seite 243-249.
- [32] Buchel, C.; Morris, J.; Dolan, R. J. und Friston, K. J. (1998): Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study, *Neuron* (Band 20), Nr. 5, Seite 947-957.
- [33] Burgos-Robles, A.; Vidal-Gonzalez, I. und Quirk, G. J. (2009): Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure, *J Neurosci* (Band 29), Nr. 26, Seite 8474-8482.
- [34] Bystritsky, A.; Pontillo, D.; Powers, M.; Sabb, F. W.; Craske, M. G. und Bookheimer, S. Y. (2001): Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure, *Neuroreport* (Band 12), Nr. 18, Seite 3953-3957.
- [35] Cain, C. K.; Blouin, A. M. und Barad, M. (2004): Adrenergic transmission facilitates extinction of conditional fear in mice, *Learn.Mem.* (Band 11), Nr. 2, Seite 179-187.

- [36] Carter, C. S.; Heckers, S.; Nichols, T.; Pine, D. S. und Strother, S. (2008): Optimizing the design and analysis of clinical functional magnetic resonance imaging research studies, *Biol.Psychiatry* (Band 64), Nr. 10, Seite 842-849.
- [37] Chambless, DL.; Caputo, GC.; Jasin, SE.; Gracely, EJ. und Williams, C. (1985): The Mobility Inventory for Agoraphobia, *Behav Res Ther* (Band 23), Seite 35-44.
- [38] Chhatwal, J. P.; Davis, M.; Maguschak, K. A. und Ressler, K. J. (2005): Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear, *Neuropsychopharmacology* (Band 30), Nr. 3, Seite 516-524.
- [39] Cohen, H.; Kaplan, Z.; Kotler, M.; Kouperman, I.; Moisa, R. und Grisaru, N. (2004): Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study, *Am J Psychiatry* (Band 161), Nr. 3, Seite 515-524.
- [40] Cuthbert, B. N.; Drobles, D.; Patrick, C. J. und Lang, P. J. (1994): Autonomic and startle responding during affective imagery among anxious patients, *Supplement to Psychophysiology* (Band 31), Seite 37-46.
- [41] Dajas, F.; Nin, A. und Barbeito, L. (1986): Urinary norepinephrine excretion in panic and phobic disorders, *J Neural Transm.* (Band 65), Nr. 1, Seite 75-81.
- [42] Damsa, C.; Kosel, M. und Moussally, J. (2009): Current status of brain imaging in anxiety disorders, *Curr.Opin.Psychiatry* (Band 22), Nr. 1, Seite 96-110.
- [43] Dannon, P. N.; Gon-Usishkin, M.; Gelbert, A.; Lowengrub, K. und Grunhaus, L. (2004): Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment, *Ann.Clin.Psychiatry* (Band 16), Nr. 1, Seite 41-46.
- [44] Davey, GCL. (1997): A conditioning model of phobias, *Phobias: A handbook of theory, research and assessment.*
- [45] Davis, M. (2009): Neurobiology of fear responses. The role of the amygdala, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (Band 9), Seite 382-402.
- [46] Dawson, M. E.; Schell, A. M. und Filion, D. L. (2007): The Electrodermal System, Cacioppo, J. T.; Tassinary, L. G. und Berntson, G. G., *Handbook of psychophysiology* (Band 3), Seite 159-181, New York.
- [47] Deckert, J.; Nothen, M. M.; Franke, P.; Delmo, C.; Fritze, J.; Knapp, M.; Maier, W.; Beckmann, H. und Propping, P. (1998): Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease, *Mol.Psychiatry* (Band 3), Nr. 1, Seite 81-85.
- [48] Delgado, M. R.; Nearing, K. I.; LeDoux, J. E. und Phelps, E. A. (2008): Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction, *Neuron* (Band 59), Nr. 5, Seite 829-838.
- [49] Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M. H. und Schulte-Warkwor, E. (1994): Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien., Bern.
- [50] Doronbekov, T. K.; Tokunaga, H.; Ikejiri, Y.; Kazui, H.; Hatta, N.; Masaki, Y.; Ogino, A.; Miyoshi, N.; Oku, N.; Nishikawa, T. und Takeda, M. (2005): Neural basis of fear conditioning induced by video clip: positron emission tomography study, *Psychiatry Clin.Neurosci* (Band 59), Nr. 2, Seite 155-162.
- [51] Ebert, D. (2005): *Psychiatrie systematisch*, 6. Auflage, Bremen.
- [52] Eelen, P.; Hermans, D. und Baeyens, F. (2001): Learning perspectives on anxiety disorders, *Anxiety disorders: An introduction to clinical management and research.*

- [53] Eelen, P. und Vervliet, B. (2006): Fear conditioning and clinical implications. What can we learn from the past?, *Fear and learning: From basic processes to clinical implications*, Seite 197-215.
- [54] Eser, D.; Leicht, G.; Lutz, J.; Wenninger, S.; Kirsch, V.; Schule, C.; Karch, S.; Baghai, T.; Pogarell, O.; Born, C.; Rupprecht, R. und Mulert, C. (2009): Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers, *Hum.Brain Mapp.* (Band 30), Nr. 2, Seite 511-522.
- [55] Fisher, L. M. und Wilson, G. R (1985): The study of the psychology of agoraphobia, *Behaviour Research and Therapy* (Band 23), Seite 97-107.
- [56] Floyd, N. S.; Price, J. L.; Ferry, A. T.; Keay, K. A. und Bandler, R. (2001): Orbitomedial prefrontal cortical projections to hypothalamus in the rat, *J Comp Neurol.* (Band 432), Nr. 3, Seite 307-328.
- [57] Frahm, J.; Fransson, P. und Krüger, G. (1999): Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Function, *Modern Techniques in Neuroscience Research*, Seite 1055-1082.
- [58] Frewen, P. A.; Dozois, D. J. und Lanius, R. A. (2008): Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: empirical and methodological review, *Clin.Psychol.Rev.* (Band 28), Nr. 2, Seite 228-246.
- [59] Frey, P. W. und Butler, C. (1977): Extinction after aversive conditioning: An associative or nonassociative process?, *Learn.Motiv.* (Band 8), Seite 1-17.
- [60] Friston, K. J.; Holmes, AP.; Poline, J. B.; Grasby, P. J.; Williams, S. C.; Frackowiak, R. S. und Turner, R. (1995): Analysis of fMRI time-series revisited, *NeuroImage* (Band 2), Seite 45-53.
- [61] Friston, KJ.; Holmes, AP.; Worsley, KF.; Poline, JB.; Frith, CD. und Frackowiak, RSJ. (1995): Statistical parametric maps in functional imaging. A general linear approach, *Hum Brain Mapp* (Band 2), Seite 189-210.
- [62] Furukawa, T. A.; Watanabe, N. und Churchill, R. (2006): Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review, *Br.J.Psychiatry* (Band 188), Seite 305-312.
- [63] Goddard, A. W.; Brouette, T.; Almai, A.; Jetty, P.; Woods, S. W. und Charney, D. (2001): Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder, *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 58), Nr. 7, Seite 681-686.
- [64] Goossens, L.; Snaert, S.; Peeters, R.; Griez, E. J. und Schruers, K. R. (2007): Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure, *Biol.Psychiatry* (Band 62), Nr. 10, Seite 1119-1125.
- [65] Gorman, J. M.; Kent, J. M.; Sullivan, G. M. und Coplan, J. D. (2000): Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised, *Am.J.Psychiatry* (Band 157), Nr. 4, Seite 493-505.
- [66] Gottfried, J. A. und Dolan, R. J. (2004): Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value, *Nat.Neurosci.* (Band 7), Nr. 10, Seite 1144-1152.
- [67] Gould, R. A.; Otto, M. W. und Pollack, M. H. (1995): A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder, *Clin.Psychol.Rev.* (Band 15), Seite 819-844.
- [68] Graeff, F. G. und Del Ben, C. M. (2008): Neurobiology of panic disorder: from animal models to brain neuroimaging, *Neurosci.Biobehav.Rev.* (Band 32), Nr. 7, Seite 1326-1335.
- [69] Gramann, K. und Schandry, R. (2009): Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens (Band 4), Weinheim.

- [70] Grant, S.; Aitchison, T.; Henderson, E.; Christie, J.; Zare, S.; McMurray, J. und Dargie, H. (1999): A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise, *Chest* (Band 116), Nr. 5, Seite 1208-1217.
- [71] Griffin, A. L. und Berry, S. D. (2004): Inactivation of the anterior cingulate cortex impairs extinction of rabbit jaw movement conditioning and prevents extinction-related inhibition of hippocampal activity, *Learn.Mem.* (Band 11), Nr. 5, Seite 604-610.
- [72] Guy, W. (1976): *Clinical Global Impressions, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* (Band 4), Seite 218-222.
- [73] Hamilton, S. P.; Fyer, A. J.; Durner, M.; Heiman, G. A.; Baisre, de Leon; Hodge, S. E.; Knowles, J. A. und Weissman, M. M. (2003): Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 100), Nr. 5, Seite 2550-2555.
- [74] Handwerker, D. A.; Ollinger, J. M. und D'Esposito, M. (2004): Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses, *NeuroImage* (Band 21), Nr. 4, Seite 1639-1651.
- [75] Herry, C. und Garcia, R. (2002): Prefrontal cortex long-term potentiation, but not long-term depression, is associated with the maintenance of extinction of learned fear in mice, *J.Neurosci.* (Band 22), Nr. 2, Seite 577-583.
- [76] Hettema, J. M.; Neale, M. C. und Kendler, K. S. (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders, *Am.J.Psychiatry* (Band 158), Nr. 10, Seite 1568-1578.
- [77] Hoffman, J. (2005): *Evaluation der Gruppentherapie für Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie an der Charité.*
- [78] Hofmann, S. G. (2008): Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy of anxiety disorders, *Clin.Psychol.Rev.* (Band 28), Nr. 2, Seite 199-210.
- [79] Hofmann, S. G.; Meuret, A. E.; Smits, J. A.; Simon, N. M.; Pollack, M. H.; Eisenmenger, K.; Shiekh, M. und Otto, M. W. (2006): Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder, *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 63), Nr. 3, Seite 298-304.
- [80] Hopper, J. W.; Frewen, P. A.; van der Kolk, B. A. und Lanius, R. A. (2007): Neural correlates of reexperiencing, avoidance, and dissociation in PTSD: symptom dimensions and emotion dysregulation in responses to script-driven trauma imagery, *J.Trauma Stress.* (Band 20), Nr. 5, Seite 713-725.
- [81] Huettel, S.A.; Song, A.W. und McCarthy, G. (2008): *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 2. Auflage, Sunderland.
- [82] Ingram, R. E.; Miranda, J. und Segal, Z. V. (1998): *Cognitive vulnerability to depression*, New York.
- [83] Ise, K.; Akiyoshi, J.; Horinouchi, Y.; Tsutsumi, T.; Isogawa, K. und Nagayama, H. (2003): Association between the CCK-A receptor gene and panic disorder, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr.Genet* (Band 118B), Nr. 1, Seite 29-31.
- [84] Isensee, B.; Wittchen, H. U.; Stein, M. B.; Höfler, M. und Lieb, R. (2003): Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study., *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 60), Seite 692-700.

- [85] Javanmard, M.; Shlik, J.; Kennedy, S. H.; Vaccarino, F. J.; Houle, S. und Bradwejn, J. (1999): Neuroanatomic correlates of CCK-4-induced panic attacks in healthy humans: a comparison of two time points, *Biol.Psychiatry* (Band 45), Nr. 7, Seite 872-882.
- [86] Jensen, M.; Karoly, P. und Braver, S. (1986): The measurement of clinical pain intensity. A comparison of six methods, *Pain* (Band 27), Seite 117-126.
- [87] Jezzard, P.; Matthews, PM. und Smith, SM. (2003): *Functional MRI. An Introduction to Methods*, New York.
- [88] Kamprath, K.; Marsicano, G.; Tang, J.; Monory, K.; Bisogno, T.; Di, Marzo, V; Lutz, B. und Wotjak, C. T. (2006): Cannabinoid CB1 receptor mediates fear extinction via habituation-like processes, *J Neurosci* (Band 26), Nr. 25, Seite 6677-6686.
- [89] Kamprath, K. und Wotjak, C. T. (2004): Nonassociative learning processes determine expression and extinction of conditioned fear in mice, *Learn.Mem.* (Band 11), Nr. 6, Seite 770-786.
- [90] Kaspar, S. (2003): *Angststörungen, Zwangsstörung, Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen*, Gastpar, M.; Kaspar, S. und Linden, M., *Psychiatrie und Psychotherapie*, 2. Auflage, Seite 151-198, Wien.
- [91] Kendler, K. S.; Neale, M. C.; Kessler, R. C.; Heath, A. C und Eaves, L. J. (1993): Panic disorder in women. A population-based twin study., *Psychol Med* (Band 23), Seite 397-406.
- [92] Kennedy, J. L.; Bradwejn, J.; Koszycki, D.; King, N.; Crowe, R.; Vincent, J. und Fourie, O. (1999): Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder, *Mol.Psychiatry* (Band 4), Nr. 3, Seite 284-285.
- [93] Kessler, R. C.; Chiu, W. T.; Jin, R.; Ruscio, A. M.; Shear, K. und Walters, E. E. (2006): The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication, *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 63), Nr. 4, Seite 415-424.
- [94] Knapska, E. und Maren, S. (2009): Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear, *Learn.Mem.* (Band 16), Nr. 8, Seite 486-493.
- [95] Knight, D. C.; Cheng, D. T.; Smith, C. N.; Stein, E. A. und Helmstetter, F. J. (2004): Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning, *J.Neurosci* (Band 24), Nr. 1, Seite 218-228.
- [96] Knowles, J. A; Fyer, A. J und Vieland, V. J (1998): Results of a genom-wide genetic screen for panic disorder., *Am J Med Genet* (Band 81), Seite 139-147.
- [97] Kumar, S. und Oakley-Browne, M. O. (2002): *Panic disorder*, BMJ Publishing Group: Clinical evidence.Mental health.The international source of the best available evidence from mental health care., Seite 97-102.
- [98] LaBar, K. S.; Gatenby, J. C.; Gore, J. C.; LeDoux, J. E. und Phelps, E. A. (1998): Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study, *Neuron* (Band 20), Nr. 5, Seite 937-945.
- [99] Lang, S.; Kroll, A.; Lipinski, S. J.; Wessa, M.; Ridder, S.; Christmann, C.; Schad, L. R. und Flor, H. (2009): Context conditioning and extinction in humans: differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex, *Eur.J.Neurosci.* (Band 29), Nr. 4, Seite 823-832.
- [100] Lazar, S. W.; Bush, G; Gollub, R. L.; Fricchione, G. L.; Khalsa, G und Benson, H. (2000): Functional brain mapping of the relaxation response and meditation, *Neuroreport* (Band 11), Nr. 7, Seite 1581-1585.

- [101] Lebron, K.; Milad, M. R. und Quirk, G. J. (2004): Delayed recall of fear extinction in rats with lesions of ventral medial prefrontal cortex, *Learn.Mem.* (Band 11), Nr. 5, Seite 544-548.
- [102] Ledgerwood, L.; Richardson, R. und Cranney, J. (2005): D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction, *Biol.Psychiatry* (Band 57), Nr. 8, Seite 841-847.
- [103] Linden, D. E. (2006): How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging, *Mol.Psychiatry* (Band 11), Nr. 6, Seite 528-538.
- [104] Logothetis, N. K. (2002): The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal, *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* (Band 357), Nr. 1424, Seite 1003-1037.
- [105] Maddock, R. J.; Buonocore, M. H.; Kile, S. J. und Garrett, A. S. (2003): Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder, *Neuroreport* (Band 14), Nr. 3, Seite 325-328.
- [106] Maier, W.; Lichtermann, D.; Minges, J.; Oehrlein, A. und Franke, P. (1993): A controlled family study in panic disorder., *J.Psychiatr.Res.* (Band 27), Seite 79-87.
- [107] Martinsen, E. W.; Olsen, T.; Tonset, E.; Nyland, K. E. und Aarre, T. F. (1998): Cognitive-behavioral group therapy for panic disorder in the general clinical setting: a naturalistic study with 1-year follow-up, *J.Clin.Psychiatry* (Band 59), Nr. 8, Seite 437-442.
- [108] Milad, M. R.; Pitman, R. K.; Ellis, C. B.; Gold, A. L.; Shin, L. M.; Lasko, N. B.; Zeidan, M. A.; Handwerker, K.; Orr, S. P. und Rauch, S. L. (2009): Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder, *Biol.Psychiatry* (Band 66), Nr. 12, Seite 1075-1082.
- [109] Milad, M. R.; Quinn, B. T.; Pitman, R. K.; Orr, S. P.; Fischl, B. und Rauch, S. L. (2005): Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 102), Nr. 30, Seite 10706-10711.
- [110] Milad, M. R. und Quirk, G. J. (2002): Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction, *Nature* (Band 420), Nr. 6911, Seite 70-74.
- [111] Milad, M. R.; Vidal-Gonzalez, I. und Quirk, G. J. (2004): Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner, *Behav.Neurosci.* (Band 118), Nr. 2, Seite 389-394.
- [112] Milad, M. R.; Wright, C. I.; Orr, S. P.; Pitman, R. K.; Quirk, G. J. und Rauch, S. L. (2007): Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert, *Biol.Psychiatry* (Band 62), Nr. 5, Seite 446-454.
- [113] Morgan, M. A. und LeDoux, J. E. (1995): Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats, *Behav Neurosci* (Band 109), Nr. 4, Seite 681-688.
- [114] Morgan, M. A.; Romanski, LM. und LeDoux, J. E. (1993): Extinction of emotional learning. Contribution of medial prefrontal cortex, *Neurosci Lett* (Band 163), Seite 109-113.
- [115] Morgan, M. A.; Schulkin, J. und LeDoux, J. E. (2003): Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: the memory for prior extinction training, *Behav Brain Res.* (Band 146), Nr. 1-2, Seite 121-130.
- [116] Mowrer, O. H. (1947): On the dual nature of learning. A reinterpretation of "conditioning" and "problem solving", *Harv.Educat.Rev.* (Band 17), Seite 102-148.
- [117] Myers, K. M. und Davis, M. (2002): Behavioral and neural analysis of extinction, *Neuron* (Band 36), Nr. 4, Seite 567-584.

- [118] Myers, K. M. und Davis, M. (2007): Mechanisms of fear extinction, *Mol.Psychiatry* (Band 12), Nr. 2, Seite 120-150.
- [119] Nili, U.; Goldberg, H.; Weizman, A. und Dudai, Y. (2010): Fear thou not: activity of frontal and temporal circuits in moments of real-life courage, *Neuron* (Band 66), Nr. 6, Seite 949-962.
- [120] Ochsner, K. N. und Gross, J. J. (2005): The cognitive control of emotion, *Trends Cogn Sci.* (Band 9), Nr. 5, Seite 242-249.
- [121] Osuch, E. A.; Benson, B.; Geraci, M.; Podell, D.; Herscovitch, P.; McCann, U. D. und Post, R. M. (2001): Regional cerebral blood flow correlated with flashback intensity in patients with posttraumatic stress disorder, *Biol.Psychiatry* (Band 50), Nr. 4, Seite 246-253.
- [122] Paquette, V.; Levesque, J.; Mensour, B.; Leroux, J. M.; Beaudoin, G.; Bourgouin, P. und Beauguard, M. (2003): "Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia, *Neuroimage.* (Band 18), Nr. 2, Seite 401-409.
- [123] Pare, D.; Quirk, G. J. und LeDoux, J. E. (2004): New vistas on amygdala networks in conditioned fear, *J.Neurophysiol.* (Band 92), Nr. 1, Seite 1-9.
- [124] Pawlow, I. (1927): *Conditioned Reflexes*, London.
- [125] Perna, G.; Caldirola, D.; Arancio, C. und Bellodi, L. (1997): Panic attacks: a twin study, *Psychiatry Res.* (Band 66), Nr. 1, Seite 69-71.
- [126] Pfeleiderer, B.; Zinkirciran, S.; Arolt, V.; Heindel, W.; Deckert, J. und Domschke, K. (2007): fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder, *World J.Biol.Psychiatry* (Band 8), Nr. 4, Seite 269-272.
- [127] Phan, K. L.; Wager, T.; Taylor, S. F. und Liberzon, I. (2002): Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI, *Neuroimage.* (Band 16), Nr. 2, Seite 331-348.
- [128] Phelps, E. A.; Delgado, M. R.; Nearing, K. I. und LeDoux, J. E. (2004): Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC, *Neuron* (Band 43), Nr. 6, Seite 897-905.
- [129] Phelps, E. A.; O'Connor, K. J.; Gatenby, J. C.; Gore, J. C.; Grillon, C. und Davis, M. (2001): Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear, *Nat.Neurosci* (Band 4), Nr. 4, Seite 437-441.
- [130] Pillay, S. S.; Gruber, S. A.; Rogowska, J.; Simpson, N. und Yurgelun-Todd, D. A. (2006): fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection, *J.Affect.Disord.* (Band 94), Nr. 1-3, Seite 173-181.
- [131] Pillay, S. S.; Rogowska, J.; Gruber, S. A.; Simpson, N. und Yurgelun-Todd, D. A. (2007): Recognition of happy facial affect in panic disorder: an fMRI study, *J.Anxiety.Disord.* (Band 21), Nr. 3, Seite 381-393.
- [132] Pissiota, A.; Frans, O.; Fernandez, M.; von Knorring, L.; Fischer, H. und Fredrikson, M. (2002): Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: a PET symptom provocation study, *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* (Band 252), Nr. 2, Seite 68-75.
- [133] Ponnusamy, R.; Nissim, H. A. und Barad, M. (2005): Systemic blockade of D2-like dopamine receptors facilitates extinction of conditioned fear in mice, *Learn.Mem.* (Band 12), Nr. 4, Seite 399-406.
- [134] Prasko, J.; Horacek, J.; Zalesky, R.; Kopecek, M.; Novak, T.; Paskova, B.; Skrdlantova, L.; Belohlavek, O. und Hoschl, C. (2004): The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants, *Neuro.Endocrinol.Lett* (Band 25), Nr. 5, Seite 340-348.

- [135] Quirk, G. J.; Garcia, R. und Gonzalez-Lima, F. (2006): Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear, *Biol.Psychiatry* (Band 60), Nr. 4, Seite 337-343.
- [136] Quirk, G. J.; Likhtik, E.; Pelletier, J. G. und Pare, D. (2003): Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons, *J Neurosci* (Band 23), Nr. 25, Seite 8800-8807.
- [137] Quirk, G. J. und Mueller, D. (2008): Neural mechanisms of extinction learning and retrieval, *Neuropsychopharmacology* (Band 33), Nr. 1, Seite 56-72.
- [138] Quirk, G. J.; Russo, G. K.; Barron, J. L. und Lebron, K. (2000): The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear, *J Neurosci* (Band 20), Nr. 16, Seite 6225-6231.
- [139] Rauch, S. L.; Shin, L. M.; Segal, E.; Pitman, R. K.; Carson, M. A.; McMullin, K.; Whalen, P. J. und Makris, N. (2003): Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder, *Neuroreport* (Band 14), Nr. 7, Seite 913-916.
- [140] Rauch, S. L.; van der Kolk, B. A.; Fisler, R. E.; Alpert, N. M.; Orr, S. P.; Savage, C. R.; Fischman, A. J.; Jenike, M. A. und Pitman, R. K. (1996): A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery, *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 53), Nr. 5, Seite 380-387.
- [141] Reiman, E. M.; Raichle, M. E.; Robins, E.; Mintun, M. A.; Fusselman, M. J.; Fox, P. T.; Price, J. L. und Hackman, K. A. (1989): Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack, *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 46), Nr. 6, Seite 493-500.
- [142] Rescorla, R. A. (2004): Spontaneous recovery, *Learn.Mem.* (Band 11), Nr. 5, Seite 501-509.
- [143] Ressler, K. J.; Rothbaum, B. O.; Tannenbaum, L.; Anderson, P.; Graap, K.; Zimand, E.; Hodges, L. und Davis, M. (2004): Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear, *Arch.Gen.Psychiatry* (Band 61), Nr. 11, Seite 1136-1144.
- [144] Rhodes, S. E. und Killcross, S. (2004): Lesions of rat infralimbic cortex enhance recovery and reinstatement of an appetitive Pavlovian response, *Learn.Mem.* (Band 11), Nr. 5, Seite 611-616.
- [145] Rudy, J. W.; Barrientos, R. M. und O'Reilly, R. C. (2002): Hippocampal formation supports conditioning to memory of a context, *Behav Neurosci* (Band 116), Nr. 4, Seite 530-538.
- [146] Sakai, Y.; Kumano, H.; Nishikawa, M.; Sakano, Y.; Kaiya, H.; Imabayashi, E.; Ohnishi, T.; Matsuda, H.; Yasuda, A.; Sato, A.; Diksic, M. und Kuboki, T. (2006): Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy, *NeuroImage* (Band 33), Nr. 1, Seite 218-226.
- [147] Sand, P. G.; Mori, T.; Godau, C.; Stober, G.; Flachenecker, P.; Franke, P.; Nothen, M. M.; Fritze, J.; Maier, W.; Lesch, K. P.; Riederer, P.; Beckmann, H. und Deckert, J. (2002): Norepinephrine transporter gene (NET) variants in patients with panic disorder, *Neurosci.Lett.* (Band 333), Nr. 1, Seite 41-44.
- [148] Santini, E.; Ge, H.; Ren, K.; Pena, de Ortiz und Quirk, G. J. (2004): Consolidation of fear extinction requires protein synthesis in the medial prefrontal cortex, *J.Neurosci.* (Band 24), Nr. 25, Seite 5704-5710.
- [149] Santini, E.; Quirk, G. J. und Porter, J. T. (2008): Fear conditioning and extinction differentially modify the intrinsic excitability of infralimbic neurons, *J Neurosci* (Band 28), Nr. 15, Seite 4028-4036.

- [150] Schienle, A.; Schafer, A.; Hermann, A.; Rohrmann, S. und Vaitl, D. (2007): Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: an fMRI study on exposure therapy, *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* (Band 257), Nr. 8, Seite 486-493.
- [151] Schneider, S. und Margraf, J. (1998): Agoraphobie und Panikstörung, Göttingen.
- [152] Schunck, T.; Erb, G.; Mathis, A.; Gilles, C.; Namer, I. J.; Hode, Y.; Demaziere, A.; Luthringer, R. und Macher, J. P. (2006): Functional magnetic resonance imaging characterization of CCK-4-induced panic attack and subsequent anticipatory anxiety, *Neuroimage.* (Band 31), Nr. 3, Seite 1197-1208.
- [153] Sehlmeier, C.; Schoning, S.; Zwitserlood, P.; Pfleiderer, B.; Kircher, T.; Arolt, V. und Konrad, C. (2009): Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review, *PLoS.One.* (Band 4), Nr. 6, Seite e5865.
- [154] Sheenan, D. V.; Lecrubier, Y.; Harnett-Sheenan, K.; Janavs, J.; Weiller, E. und Bonora, L. I. (1997): Reliability and Validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P, *European Psychiatry* (Band 12), Seite 232-241.
- [155] Siegmund, A.; Köster, L.; Meves, A. M.; Plag, J.; Stoy, M. und Ströhle, A. (2010): Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorder and agoraphobia, *Journal of Psychiatric Research*, in press.
- [156] Skre, I.; Onstad, S.; Torgersen, S.; Lygren, S. und Kringlen, E. (1993): A twin study of DSM-III-R anxiety disorders, *Acta Psychiatr.Scand.* (Band 88), Nr. 2, Seite 85-92.
- [157] Sotres-Bayon, F.; Cain, C. K. und LeDoux, J. E. (2006): Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex, *Biol.Psychiatry* (Band 60), Nr. 4, Seite 329-336.
- [158] Spiegelhalder, K.; Hornyak, M.; Kyle, S. D.; Paul, D.; Blechert, J.; Seifritz, E.; Hennig, J.; Tebartz, van Elst; Riemann, D. und Feige, B. (2009): Cerebral correlates of heart rate variations during a spontaneous panic attack in the fMRI scanner, *Neurocase.*, Seite 1-8.
- [159] Stefanacci, L. und Amaral, D. G. (2002): Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: an anterograde tracing study, *J.Comp Neurol.* (Band 451), Nr. 4, Seite 301-323.
- [160] Stein, D. J. (2008): Panic disorder: the psychobiology of external treat and introceptive distress, *CNS.Spectr.* (Band 13), Nr. 1, Seite 26-30.
- [161] Stein, M. B.; Walker, J. R.; Anderson, G.; Hazen, A. L.; Ross, C. A.; Eldridge, G. und Forde, D. R. (1996): Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample., *Am.J.Psychiatry* (Band 153), Seite 275-277.
- [162] Straube, T.; Glauer, M.; Dilger, S.; Mentzel, H. J. und Miltner, W. H. (2006): Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia, *Neuroimage.* (Band 29), Nr. 1, Seite 125-135.
- [163] Strohle, A. (2003): [Experimental provocation of panic attacks as a human experimental model for anxiety], *Nervenarzt* (Band 74), Nr. 9, Seite 733-739.
- [164] Strohle, A. (2009): Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders, *J Neural Transm.* (Band 116), Nr. 6, Seite 777-784.
- [165] Strohle, A.; Stoy, M.; Graetz, B.; Scheel, M.; Wittmann, A.; Gallinat, J.; Lang, U. E.; Dimeo, F. und Hellweg, R. (2009): Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder, *Psychoneuroendocrinology.*
- [166] Talairach, J. und Tournoux, P. (1988): Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, New York.

- [167] Telch, M. J.; Lucas, J. A.; Schmidt, N. B.; Hanna, H. H.; LaNae, Jaimez T. und Lucas, R. A. (1993): Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder, *Behav.Res.Ther.* (Band 31), Nr. 3, Seite 279-287.
- [168] Tryon, W. W. (2005): Possible mechanisms for why desensitization and exposure therapy work, *Clin.Psychol.Rev.* (Band 25), Nr. 1, Seite 67-95.
- [169] van Minnen, A. und Hagenaaars, M. (2002): Fear activation and habituation patterns as early process predictors of response to prolonged exposure treatment in PTSD, *J Trauma Stress.* (Band 15), Nr. 5, Seite 359-367.
- [170] Wager, T. D.; Davidson, M. L.; Hughes, B. L.; Lindquist, M. A. und Ochsner, K. N. (2008): Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation, *Neuron* (Band 59), Nr. 6, Seite 1037-1050.
- [171] Weible, A. P.; McEchron, M. D. und Disterhoft, J. F. (2000): Cortical involvement in acquisition and extinction of trace eyeblink conditioning, *Behav Neurosci* (Band 114), Nr. 6, Seite 1058-1067.
- [172] Wittchen, H. U. (1991): Der Langzeitverlauf unbehandelter Angststörungen. Wie häufig sind Spontanremissionen?, *Verhaltenstherapie* (Band 1), Seite 273-282.
- [173] Wittchen, H. U.; Müller, N.; Pfister, H.; Winter, S. und Schmidtkunz, B. (1999): [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany. Initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"], *Gesundheitswesen* (Band 61), Seite 216-222.
- [174] Wolpe, J. (1995): Reciprocal inhibition: Major agent of behavioral change, *Theories of behavior therapy: Exploring behavior change.*, Seite 23-57.
- [175] Woolrich, M. W.; Jbabdi, S.; Patenaude, B.; Chappell, M.; Makni, S.; Behrens, T.; Beckmann, C.; Jenkinson, M. und Smith, S. M. (2009): Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL, *NeuroImage* (Band 45), Nr. 1 Suppl, Seite S173-S186.
- [176] Worsley, KF. (1996): The Geometry of Random Images, *Chance* (Band 9), Seite 27-40.
- [177] Yamawaki, S. (2005): [Early childhood trauma and stress-related psychiatric disorders: neuroscience perspective], *Seishin Shinkeigaku Zasshi* (Band 107), Nr. 5, Seite 506-513.
- [178] Yang, Y. L.; Chao, P. K.; Ro, L. S.; Wo, Y. Y. und Lu, K. T. (2007): Glutamate NMDA receptors within the amygdala participate in the modulatory effect of glucocorticoids on extinction of conditioned fear in rats, *Neuropsychopharmacology* (Band 32), Nr. 5, Seite 1042-1051.
- [179] Zwanzger, P. und Deckert, J. (2007): [Anxiety disorders. Causes, clinical picture and treatment], *Nervenarzt* (Band 78), Nr. 3, Seite 349-359.

## Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Ströhle, in dessen Arbeitsgruppe dieses Projekt durchgeführt wurde. Seine motivierende, engagierte und unkomplizierte Unterstützung in einer Vielzahl fachlicher und organisatorischer Fragen war in allen Phasen des Projektes eine große Hilfe.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei meiner Betreuerin, Frau Dr. rer. nat. Anja Siegmund. Die gemeinsam mit ihr durchgeführten Expositionstherapien waren ebenso wie eine Fülle fachlicher Gespräche in vielerlei Hinsicht bereichernd und inspirierend für mich. Durch ihr großes Engagement, ihre ständige Ansprechbarkeit und ihre außerordentliche fachliche Kompetenz hat Frau Dr. Siegmund maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. rer. nat. Matthias Bischoff möchte ich ganz herzlich für die überaus kompetente und weitgehende Unterstützung in der Auswertung der funktionellen Daten danken. Frau Dr. phil. Daniela Simon gebührt ebenfalls besonderer Dank, da sie uns durch das Bereitstellen des BIOPAC-Systems die Aufzeichnung der peripherphysiologischen Daten ermöglichte. Besonders bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. phil. Lars Michael, der sich schnell für unser Projekt begeistern konnte und in vielen Fragen zur elektrodermalen Aktivität eine große Hilfe war. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dipl.-Ing. Rainer Kniesche, der uns bei technischen Problemen immer wieder fachkundig unterstützt hat.

Bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Angst bedanke ich mich herzlich für ihr großes Interesse an der Studie und ihre Unterstützung in verschiedensten Fragen. Die kollegiale und freundliche Atmosphäre der Arbeitsgruppe ermöglichten ein sehr angenehmes und produktives Arbeiten.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Maja Wever-Thierfelder und Horst Thierfelder, auf deren Unterstützung ich mich in allen Phasen des Studiums und dieses Projektes verlassen konnte.

Nicht zuletzt bedanke mich ausdrücklich bei allen Agoraphobie-Patienten, die den Mut aufgebracht haben, an unserer Studie teilzunehmen und die diese Arbeit somit erst ermöglicht haben.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## Publikationsliste

Reinhold, T.\*; Thierfelder, K.\*; Müller-Riemenschneider, F.; Willich, S.N. (2009): Gesundheitsökonomische Auswirkungen der DRG-Einführung in Deutschland – eine systematische Übersicht. In: Das Gesundheitswesen, 71(5), S. 306-12.

\*gemeinsame Erstautorenschaft

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass diese Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten enthält und dass die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, im August 2010

Kolja Thierfelder