

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

DISSERTATION

Der molekulargenetische Einfluss und die neuronale Aktivierung bei
phobischen Reizen bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie
und Gesunden

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Magdalene Gechter

aus Bonn

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	2
Abstract	3
1. Einführung	5
2. Zielstellung	11
3. Methodik	11
3.2 Studiendesign.....	12
3.2 Statistische Analysen.....	13
3.3 fMRT: Experimentelles Design, Datenerhebung und statistische Analysen.....	15
4. Ergebnisse	18
4.1 Ergebnisse Studie 1.....	18
4.2 Ergebnisse Studie 2.....	20
4.3 Ergebnisse Studie 3.....	21
5. Diskussion	23
5.1 Diskussion Studie 1.....	23
5.2 Diskussion Studie 2.....	25
5.3 Diskussion Studie 3.....	26
5.4 Schlussfolgerungen.....	28
6. Literaturverzeichnis	28
7. Eidesstattliche Versicherung	41
8. Anteilserklärung	42
9. Ausgewählte Publikationen	45
10. Druckexemplar Publikation 1	46
11. Druckexemplar Publikation 2	61
12. Druckexemplar Publikation 3	85
13. Lebenslauf	99
14. Komplette Publikationsliste	101
15. Danksagung	102

Zusammenfassung

Kognitive Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie mit Antidepressiva zählen zu den Leitlinienverfahren der Behandlung der Panikstörung mit Agoraphobie. Ihre Wirksamkeit wurde vielfach bestätigt, doch langfristig zeigen sich höhere Rückfallwahrscheinlichkeiten. Die Identifikation spezifischer, neurobiologischer Biomarker ist notwendig, um eine Optimierung der bisherigen Therapieverfahren im Sinne einer personalisierten Medizin zu ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit soll mit der Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie tiefgehende Erkenntnis über die Funktion des neuronalen Furchtnetzwerkes und der Beeinflussung dieser Strukturen durch molekulargenetische Risikofaktoren sowie kognitive Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie gewonnen werden. Dazu wird zunächst bei Patient*innen mit Panikstörung mit Agoraphobie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe der Einfluss des Neuropeptid S-Rezeptorgen Polymorphismus (rs324981) auf Areale des Furchtnetzwerkes in einem störungsspezifischen Paradigma untersucht. Darüber hinaus wird die spezifische Wirkung von zwei Varianten kognitiver Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie auf die Amygdala, der sogenannten Schnittstelle des Furchtnetzwerkes, analysiert. Zudem wird der Effekt von D-Cycloserin, einem potenziellen Verstärker des Extinktionslernens, in einem dreitägigen Furchtkonditionierungsparadigma bei Gesunden untersucht. In der Imaging Genetics Studie zeigt sich bei Risikoallelträgern über beide Gruppen hinweg eine höhere Amygdalaaktivierung auf agoraphobe Bilder. Die Ergebnisse unterstützen die These einer limbisch-kortikalen Dysfunktion als Endophänotyp der Panikstörung mit Agoraphobie. In der zweiten Studie erwiesen sich beide Behandlungsstrategien als wirksam, allerdings zeigten Patient*innen, welche kognitive Verhaltenstherapie erhielten, eine stärkere Reduktion der störungsspezifischen Psychopathologie, einhergehend mit einer signifikanten Amygdaladeaktivierung. Dieser Effekt war besonders deutlich in der Gruppe mit therapeutenbegleiteter Exposition. Diese Ergebnisse untermauern die zentrale Stellung der Amygdala innerhalb des Furchtnetzwerkes und die Beeinflussung ihrer Aktivierung durch Therapie. D-Cycloserin zeigte eine protektive Wirkung gegenüber dem Placebo bezüglich eines Return of Fear und einer damit einhergehenden Deaktivierung der Amygdala. Die Placebogruppe wies zudem eine stärkere Aktivierung im dorsolateralen ACC und in der Insula zu Beginn des Extinction Recalls auf, welches als Hinweis auf Gefahrenantizipation und Wiederauftreten der konditionierten Reaktion gedeutet werden kann. Eine Dosis von 50 mg D-Cycloserin beeinflusst Kernareale des neuronalen Furchtnetzwerkes und stellt eine vielversprechende Augmentationsstrategie für Expositionen im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie dar. Die

vorliegenden Studien liefern ein tieferes Verständnis der Wirkweise und Beeinflussung des neuronalen Furchtnetzwerkes der Panikstörung mit Agoraphobie. Die funktionelle Magnetresonanztomographie scheint gerade in Kombination mit anderen Forschungsmethoden aussichtsreich, um in Zukunft reliable Biomarker zu identifizieren.

Abstract

International guidelines recommend cognitive behavior therapy and pharmacotherapy with antidepressants for the treatment of panic disorder with agoraphobia. Their effectiveness has been verified numerous times, but, over the long term, an increased relapse probability can be exhibited. It is necessary to identify specific neurobiological biomarkers, in order to optimize the established treatments in terms of personalized medicine. The aim of the present work is to use the method of functional magnetic resonance imaging to gain more in-depth knowledge about how the neuronal fear network functions and how these structures can be influenced by genetic risk factors, as well as cognitive behavior therapy and pharmacotherapy. For this, the first step is to examine patients with panic disorder including agoraphobia regarding the influence of the polymorphism rs324981 in the neuropeptide S receptor gene (*NPSRI*) on parts of the neural fear network during the presentation of a disorder specific paradigm in comparison to healthy controls. Furthermore, the specific effect of two variants of cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy on the amygdala, the so-called interface to the fear network, are examined. Additionally, the influence of d-cycloserine, a potential amplifier of extinction learning, is explored in healthy participants during a three-day delayed fear conditioning design. Risk allele carriers across both groups showed an increased bilateral amygdala activation towards agoraphobia-specific pictures in the imaging genetics study. The reported results support the assumption that a fronto-limbic dysfunction might constitute an intermediate phenotype of panic disorder with agoraphobia. In the second study, both treatment strategies proved to be effective, although patients who received cognitive behavior therapy showed a stronger reduction of the disorder specific psychopathology accompanied by a significant deactivation of the amygdala. This effect was especially noticeable in the group with therapist-guided exposure therapy. These results confirm the pivotal role of the amygdala within the neural fear network and the influence of treatments on its activation. D-cycloserine showed a protective impact compared to placebo regarding a return of fear with an accompanied amygdala deactivation. Moreover, the placebo group exhibited greater activation in the dorsal ACC and in the insula during the first phase of extinction recall. The recurrence of this activation can be interpreted as a hint of threat anticipation as well as the reappearance of the conditioned response.

A dose of 50 mg d-cycloserine affects key structures of the neural fear network and represents a promising augmentation strategy for exposure therapy. In summary, the presented work provides a deeper understanding of the functioning of the neural fear network of the panic disorder with agoraphobia and how treatments impact it. Functional magnetic resonance imaging seems promising in identifying reliable biomarkers in future, especially in combination with other neurobiological methods.

1. Einführung

Die Panikstörung mit Agoraphobie (PD/AG) zählt europaweit zu den häufigsten Angststörungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 2% und verursacht Krankheitskosten in Millionenhöhe (Andlin-Sobocki & Wittchen, 2005; Wittchen et al., 2011). Betroffene leiden unter Panikattacken oder der Angst, diese in Situationen zu erleiden, aus denen eine „Flucht“ nicht möglich oder peinlich wäre, zum Beispiel aus öffentlichen Verkehrsmitteln, Menschenmengen oder Warteschlangen (American Psychiatric Association, 2013). Die S-3 Leitlinien (Bandelow et al., 2014) empfehlen in erster Linie eine ambulante Behandlung mittels kognitiver Verhaltenstherapie, welche Exposition in-vivo beinhaltet, und Pharmakotherapie mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs). Die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie bei der Panikstörung mit Agoraphobie wurde in vielen Studien belegt (Bandelow et al., 2017; Hofmann & Smits, 2008; Kaczurkin & Foa, 2015). Bei der pharmakologischen Behandlung konnte eine deutliche Überlegenheit von SSRIs gegenüber einer Placebobehandlung festgestellt werden (Batelaan et al., 2012; Bighelli et al., 2018). Allerdings konzentrieren sich diese Überblicksstudien primär auf die Diagnose Panikstörung und nicht auf die Panikstörung mit Agoraphobie. In den letzten Jahren wurden zudem Möglichkeiten der Augmentationstherapie erforscht. Vielversprechende Ergebnisse aus dem Bereich der Tierstudien gibt es für den partiellen NMDA Agonisten D-Cycloserin (DCS) (Davis, Ressler, Rothbaum, & Richardson, 2006). Insgesamt erfassen die meisten randomisierten, kontrollierten Studien nur kurzfristige Therapieeffekte (Imai et al., 2014), Studien mit einem längeren Follow-up Zeitraum (>2 Jahre) weisen auf ein hohes Rückfallrisiko hin (Bruce et al., 2005). Nach Freire et al. (2016) weisen etwa 30% der Patienten mit Panikstörung trotz einer pharmakologischen oder psychotherapeutischen Behandlung noch Paniksymptome auf. Insbesondere bei der pharmakologischen Behandlung muss das Auftreten möglicher Nebenwirkungen berücksichtigt werden, die zu einem Abbruch der Therapie oder zu einer Verschlechterung des Therapieerfolgs führen können (Farb & Ratner, 2014; Maron & Nutt, 2015). Es zeigt sich, dass eine Optimierung der bestehenden Therapieformen dringend notwendig ist, insbesondere um Rückfälle langfristig zu vermeiden.

Die Präzisionsmedizin als Chance für die Revolution der Behandlung psychischer Störungen

Besonders psychiatrische Krankheitsbilder sind von einer starken Heterogenität der Symptomatik geprägt, die bislang allerdings einheitlich behandelt werden. Dies kann für den einzelnen Patienten zu einer längeren Wartezeit führen bis bspw. das für ihn wirksame Medikament oder die

Therapieform mit den geringsten Nebenwirkungen gefunden wurde. Währenddessen kann sich die ursprüngliche Symptomatik chronifizieren. Ein vielversprechender Ansatz der letzten Jahre ist die sogenannte personalisierte Medizin oder Präzisionsmedizin. Diese hat die individuelle Auswahl der vielversprechendsten und wirksamsten Therapieform für den jeweiligen Patienten unter Einbeziehung der individuellen Symptomatik, des individuellen Krankheitsverlaufs und neurobiologischer Risikofaktoren zum Ziel (Dalvie et al., 2016). In der Onkologie zeigen sich besonders deutlich erste Erfolge der Entwicklung komplexer Behandlungsmodelle mit maßgeschneiderten Therapiemethoden, basierend auf der Interaktion von klinischem Phänotyp, Genetik und Hirnaktivität, welche zu reduzierten Morbiditäts- und Mortalitätsraten führten (Trivedi, 2016). In der Psychiatrie- und Psychotherapieforschung steckt die personalisierte Medizin praktisch noch in den Kinderschuhen, allerdings hat sich die vor zehn Jahren gegründete Research Domain Criteria Initiative (<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>) der Förderung der Systematisierung biologischen Wissens über Risikofaktoren und Ursachen psychischer Erkrankungen verschrieben, die einen Grundstein für die Integration der Präzisionsmedizin in die Behandlung psychischer Störungen legen soll (Cuthbert, 2015). Dabei kommt der Erforschung sogenannter Biomarker eine wichtige Rolle zu. Unter einem Biomarker versteht man: „A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention“ (Biomarkers Definitions Working, 2001, S.91). Biomarker können genutzt werden, um Subtypen von Erkrankungen zu identifizieren, spezifische Therapiemethoden auszuwählen, Moderatoren und Mediatoren des Ansprechens auf die Behandlung oder Prädiktoren für den Therapieerfolg zu identifizieren (Biomarkers Definitions Working, 2001; Maron & Nutt, 2017). In Bezug auf die Panikstörung mit Agoraphobie können Biomarker helfen, die zugrunde liegende neurobiologische Basis dieser Angststörung, aber auch die genauen Wirkweisen der Pharmakotherapie und Psychotherapie besser zu verstehen.

Potenzielle Biomarker der Panikstörung mit Agoraphobie: Neuroimaging und das neuronale Furchtnetzwerk

In zwei großen Übersichtsarbeiten haben Bandelow und Kollegen aktuelle Forschungsergebnisse zu Biomarkern von Angststörungen zusammengestellt. Diskutiert werden hier potenzielle Biomarker aus den Bereichen des Neuroimaging, der Genetik, der Neurochemie, der Neurophysiologie und der Neurokognition. Bislang lassen sich keine spezifischen und reliablen Biomarker, wie zum Beispiel bei Brustkrebs die Aktivität bestimmter Gene in den

Brustkrebszellen, für die einzelnen Störungen identifizieren, allerdings gibt es vielversprechende Ergebnisse, insbesondere im Rahmen der Bildgebung und Genetik (Bandelow et al., 2016; 2017). Hier stehen seit einigen Jahren besonders die bei der Verarbeitung panikbezogener Reize beteiligten Hirnareale im Fokus. Gorman et al. (2000) postulierten in ihrem differenzierten Modell der Panikstörung die zentrale Rolle der Amygdala im sogenannten "Furchtnetzwerk". Diese Hirnregion fungiere als eine Art Schnittstelle, die, möglicherweise hyperaktiviert durch fehlerhaft integrierte Informationen aus kortikalen und subkortikalen Arealen, zu körperlichen und kognitiven Paniksymptomen führe. Neben der Amygdala zähle der Hirnstamm, der Hypothalamus, der Hippocampus, der mediale präfrontale Kortex (mPFC), die Insula, das periaquäduktale Höhlengrau und der Locus caeruleus zum Furchtnetzwerk. Bei Patienten mit Panikstörung sei die Reizschwelle zur Aktivierung dieses Netzwerkes herabgesenkt. Darüber hinaus wurden Hypothesen zur spezifischen Wirkweise unterschiedlicher Therapiemethoden aufgestellt. So wirke eine Pharmakotherapie primär an Amygdala und Hirnstamm, wohingegen eine kognitive Verhaltenstherapie zur Veränderung präfrontaler Aktivierungsmuster führe, welche wiederum die Amygdala hemmen (Gorman et al., 2000). Allerdings zeigten nachfolgende fMRT-Studien mit Patienten mit und ohne Agoraphobie auch gegenläufige Aktivierungen (zum Beispiel in der Amygdala) oder Unterschiede im BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) -Effekt in vorher unbeachteten Arealen, wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC) (Bystritsky et al., 2001; Dresler et al., 2013). Darüber hinaus wird die Beteiligung einer Reihe von kortikalen Arealen, zum Beispiel dem ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), dem Gyrus frontalis inferior oder dem orbitofrontalen Kortex (OFC) diskutiert (Atmaca et al., 2013; Klahn et al., 2017; Lueken et al., 2014). Nach Dresler et al. (2013) berichten viele Bildgebungsstudien aber nicht über das mögliche Vorliegen einer Agoraphobie, sondern meist nur über die Paniksymptomatik, so dass die hier vorgestellten Areale des Furchtnetzwerkes nur bedingt auf die Panikstörung mit Agoraphobie zu übertragen sind. Die Notwendigkeit der Erforschung spezifischer neuronaler Aktivierungsmuster der Panikstörung mit Agoraphobie scheint für ein besseres ätiologisches Verständnis dieser Störung wie auch für die Identifizierung neuronaler Biomarker relevant. Vielversprechende Ergebnisse gibt es diesbezüglich aus der Depressionsforschung, so ist es Forschern in einer großen Multicenterstudie gelungen, anhand von fMRT Untersuchungen vier Subtypen der Major Depression definieren, die sich hinsichtlich der Konnektivität von limbischen und frontostriatalen Arealen unterscheiden. Diese Biomarker bzw. Biotypen erlauben Vorhersagen über das Ansprechen auf bestimmte Behandlungsmethoden und stellen die Weichen für die Präzisionsmedizin im Bereich der psychischen Störungen (Drysdale et al., 2017). Eine Möglichkeit, um die beschriebene Varianz der neuronalen Aktivierung aufzuklären, ist die

Kombination von Bildgebungsuntersuchungen mit peripherphysiologischen Maßen oder genetischen Untersuchungen (Sobanski & Wagner, 2017).

Der genetische Einfluss auf das neuronale Furchtnetzwerk der Panikstörung mit Agoraphobie

Da die Heritabilität der Panikstörung bei 48% und die der Agoraphobie bei 67% liegt, stellt sich die Frage, inwieweit die Dysfunktion des Furchtnetzwerkes auch auf molekulargenetische Unterschiede, welche direkt oder indirekt die Neurotransmitterkonzentration in bestimmten Hirnarealen beeinflussen, zurückzuführen sind (Domschke & Dannlowski, 2010; Hettema et al., 2001). Etwa 70% aller Gene werden im Gehirn exprimiert und wirken auf die Entwicklung und Funktionsweise der unterschiedlichen Areale. Ein neuer „Bottom-up“-Forschungsansatz, der Molekulargenetik und Neuroimaging-Methoden verbindet, nennt sich „Imaging Genetics“ und bietet die Chance Geneffekte auf Hirnsystemebene darzustellen und mit konkretem Verhalten zu korrelieren (Hariri & Weinberger, 2003). Auf der Basis von pharmakologischen Untersuchungen und dem Wissen um die an der Angstreaktion beteiligten Neurotransmittern wie Serotonin und Dopamin, wurden mittels Assoziationsstudien bestimmte Polymorphismen untersucht, welche häufiger zusammen mit dem Phänotyp der Panikstörung mit Agoraphobie auftraten (Domschke & Dannlowski, 2010). Zu diesen zählt auch ein Polymorphismus auf dem Neuropeptid S-Rezeptorgen (*NPSRI*). Neuropeptid S (NPS) wird vorwiegend im ZNS exprimiert und wirkt dort als Neuromodulator, insbesondere bei der Entstehung von Arousal und Angst. Dessen m-RNA wurde in der Amygdala, den periventricularen Kerngebieten des Hypothalamus und im Kortex nachgewiesen, welche essenziell für die Verarbeitung furcht- und angstrelevanter Informationen sind (Pape et al., 2010). Das Neuropeptid S-Rezeptorgen (*NPSRI*) ist auf Chromosom 7p14.3 lokalisiert und weist einen Einzelnukleotid-Polymorphismus oder auch SNP (rs324981 A/T) auf Position 107 (Asn¹⁰⁷Ile) auf (Jüngling et al., 2008; Xu et al., 2004). Das T Allel führt zu einer vermehrten *NPSRI* Expression und zu einer bis zehnfach erhöhten Rezeptorbindung (Reinscheid & Xu, 2005). Es ist sowohl mit der Diagnose Panikstörung als auch mit inhibitorischer Kontrolle und Angstsensitivität assoziiert (Beste et al., 2013; Domschke et al., 2011; Donner et al., 2010; Klauke et al., 2014; Okamura et al., 2007). Dannlowski et al. (2011) berichten von einer erhöhten Amygdalaaktivierung in Bezug auf ängstliche Gesichter bei gesunden Probanden mit T Allel. Patienten mit Panikstörung, welche Träger von einem oder zwei T Allelen waren, wiesen eine gestörte Konnektivität von limbischen und kortikalen Arealen, mit stärkerer Aktivierung in der Amygdala, dlPFC, OFC und ACC auf (Domschke et al., 2011). Dahingegen scheint der A/A Genotyp bei gesunden Probanden mit einer stärkeren Aktivierung präfrontaler Areale und einer

damit einhergehenden top-down Kontrolle der limbischen Strukturen assoziiert zu sein (Tupak et al., 2013).

Die Wirkung von kognitiver Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie auf das neuronale Furchtnetzwerk

Um anhand von Biomarkern spezifische Behandlungsmethoden für den jeweiligen Patienten auszuwählen bzw. zu optimieren, ist es wichtig, die genaue Wirkweise von Pharmakotherapie und Verhaltenstherapie auf das Furchtnetzwerk bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie zu verstehen. In Bezug auf den Einfluss der Pharmakotherapie mit SSRIs bzw. SNRIs auf die neuronale Aktivität gibt es nur eine sehr geringe Studienlage, die auf Resting-state-fMRT fokussiert. In einer Pilotstudie von Sim et al. (2010) konnte bei Patienten mit Panikstörung nach einer dreimonatigen Behandlung mit Paroxetin ein Anstieg des Glukosemetabolismus in kortikalen und limbischen Arealen wie der Amygdala beobachtet werden. In einer weiteren Studie konnte eine Zunahme von grauer Substanz im Bereich des linken Gyrus frontalis superior nach sechswöchiger Escitalopramtherapie nachgewiesen werden. Dieselbe Forschergruppe konnte zeigen, dass ein positives Ansprechen auf die Escitaloprambehandlung bei dieser Stichprobe mit der Zunahme der regionalen Homogenität in parietalen und temporalen Hirnarealen assoziiert ist (Lai & Wu, 2013b).

Etwas mehr Studien erforschen den Einfluss der Kognitiven Verhaltenstherapie auf das Furchtnetzwerk bei Patienten mit Panikstörung mit Agoraphobie, kommen aber zu inkonsistenten Befunden. Eine erfolgreiche KVT war mit einer inhibitorischen ACC-Amygdala Kopplung assoziiert, bei der sich Responder und Nonresponder schon zum Baselinezeitpunkt unterschieden (Lueken et al., 2013). Kircher et al. (2013) konnten im prä-post-Vergleich eine Reduktion der Amygdalaaktivität nach erfolgter KVT feststellen (Kircher et al., 2013). In einer Studie mit Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie konnte gezeigt werden, dass eine bessere Therapieresponse mit einer stärkeren Aktivierung der Insula und des dIPFC bei der Verarbeitung furchtbezogener Reize zum Prämesszeitpunkt assoziiert ist (Reinecke et al., 2014). Wittmann et al. (2018) verglichen Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie mit einer gesunden Kontrollgruppe vor und nach absolvierter KVT. Dabei zeigte sich in der Patientengruppe vom Prä- zum Postzeitpunkt während der Antizipation agoraphobiespezifischer Stimuli eine Zunahme des BOLD-Signals im ventralen Striatum und während der Perzeption eine Deaktivierung der Amygdala. Es fehlen daher bislang Studien, die die Veränderung der neuronalen Aktivität im Furchtnetzwerk durch verschiedene Therapiemethoden direkt vergleichen.

Um die Wirksamkeit der KVT zu verbessern, wurde in den letzten Jahren die Wirkweise von DCS untersucht. Der Neurotransmitter Glutamat ist ebenfalls an der neuronalen Furchtverarbeitung beteiligt, seine NMDA-Rezeptoren finden sich in vielen Arealen des Furchtnetzwerkes wie der Amygdala und dem Hippocampus (Hillman et al., 2011). Die Aktivierung dieser Rezeptoren durch Glutamat beeinflussen die Langzeitpotenzierung, welche wiederum positiv das Lernen und das Langzeitgedächtnis beeinflusst (Watanabe et al., 1992). DCS hat ein sehr hohes Bindungspotential an diesen Rezeptoren und ist im Tierversuch im Rahmen der klassischen Konditionierung mit der Löschung von Furchtreaktionen, der Gedächtniskonsolidierung und dem verbesserten Abruf neu gelernter Informationen assoziiert (Ledgerwood et al., 2003; Quartermain et al., 1994; Walker et al., 2002). Die kognitive Basis der Entstehung und Aufrechterhaltung PD/AG bildet das Assoziationslernen (Arnaudova et al., 2017; Mineka & Oehlberg, 2008). Um zu verstehen, wie aus einem vormals neutralen Reiz (zum Beispiel einem Zug) ein konditionierter Stimulus (CS+) wird, der Angst und Gefahr (US) signalisiert und zu einer konditionierten Angstreaktion (CR) (Panikattacke) führt, wird die Furchtkonditionierung in experimentellen Designs untersucht. Während der Lernphase signalisiert ein weiterer konditionierter Stimulus (CS-) das Ausbleiben des US und somit Sicherheit. Die Löschung (Extinction) der konditionierten Reaktion erfolgt, wie in der Expositionstherapie, durch die wiederholte Darbietung des CS+ ohne das darauf der US folgt (Extinction Training), welche zu einer Abschwächung der konditionierten Angstreaktion führt. Somit hat der CS+ seinen Signalcharakter verloren. Allerdings ist die sogenannte Spontanerholung (Return of Fear) ein häufig auftretendes Phänomen, bei dem nach erfolgreicher Löschung plötzlich in Gegenwart des CS wieder die konditionierte Reaktion auftritt (Lonsdorf & Merz, 2017)

Somit schien DCS ein idealer pharmakologischer Verstärker für die Exposition im Rahmen der KVT bei Angststörungen zu sein. Die Erwartungen konnten aber in den ersten klinischen Studien nicht erfüllt werden, so berichten verschiedene Metaanalysen von keinem bis hin zu einem mittleren Augmentationseffekt von DCS gegenüber der Gabe eines Placebos innerhalb der KVT bei Angststörungen (Mataix-Cols et al., 2017; McGuire et al., 2014; Rodrigues et al., 2014). So scheint es relevant zu sein, die Wirkweise von DCS in einer nichtklinischen Stichprobe genauer zu untersuchen, um das Verständnis der neuronalen Wirkweise und damit dem „Verlernen“ der Angst zu erweitern und die Grundlage für die Implementierung einer zusätzlichen Behandlungsoption mit DCS für die Panikstörung mit Agoraphobie zu schaffen.

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Studien ist es, mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie den Forschungsstand der neurobiologischen Grundlagen und Risikofaktoren der Panikstörung mit Agoraphobie zu erweitern. Insbesondere soll der Einfluss genetischer Risikovarianten wie auch von Pharmakotherapie und KVT auf das neuronale Furchtnetzwerk untersucht werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, spezifische Biomarker für die Panikstörung mit Agoraphobie zu identifizieren.

Studie 1: Association of *NPSRI* gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls

Welchen Einfluss hat der *NPSRI* A/T Polymorphismus auf das Furchtnetzwerk bei Patienten mit Panikstörung mit Agoraphobie in einem störungsspezifischen Paradigma? Zeigen sich in Abhängigkeit vom Genotyp unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster bei der Antizipation und Perzeption agoraphober Stimuli? Lassen sich Anhaltspunkte für die These einer gestörten kortikal-limbischen Dysfunktion nach Gorman et al. (2000) finden?

Studie 2: Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia

Zeigen sich anhand der neuronalen Aktivierung Unterschiede im Behandlungserfolg zwischen KVT und pharmakologischer Behandlung mit SSRI/SNRIs bei Patient*innen mit PD/AG? Ist es möglich, spezifische Aktivierungsmuster in der Amygdala zu finden?

Studie 3: Augmenting extinction learning with D-cycloserine reduces return of fear: a randomized, placebo-controlled fMRI study

Welchen Einfluss hat DCS auf die Löschung einer konditionierten Furchtreaktion im neuronalen Furchtnetzwerk? Wirkt DCS protektiv einem Return of Fear entgegen?

3. Methodik

Alle Studien fanden im Rahmen des Forschungsverbundes paniknetz statt und wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Die ersten beiden Studien wurden innerhalb der Multicenterstudie „Mechanisms of action in CBT“ (Gloster et al., 2009) an den Studienstandorten: Berlin, Dresden, Aachen und Würzburg realisiert. Die dritte Studie war Teil der Multicenterstudie „DCS-fMRI Panik, Mechanisms of action in exposure therapy“ mit Studienstandorten in Berlin und Dresden. Alle Teilnehmer*innen wurden ausführlich über die

Studien aufgeklärt, unterschrieben eine Einverständniserklärung und erhielten eine Aufwandsentschädigung. Die Studien wurden von den Ethikkommissionen der jeweiligen Studienstandorte genehmigt.

3.1 Studiendesign

Studie 1: An dieser kontrollierten Studie nahmen 121 Patient*innen mit Panikstörung mit Agoraphobie und 77 gesunde Kontrollpersonen kaukasischer Herkunft teil. Alle durchliefen einen aufwendigen Diagnostikprozess, der eine kurze medizinische Untersuchung, das standardisierte klinische Interview „Diagnostisches Expertensystem für psychische Störungen“ (DIA-X), verschiedene störungsspezifische Fragebögen sowie den Angstsensitivitätsindex (ASI) und das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) enthielt. Die Genotypisierung für den funktionellen *NPSRI* A/T Polymorphismus (rs324981) wurde gemäß den publizierten Protokollen (Domschke et al., 2011; Domschke et al., 2012) an der Universitätsklinik Würzburg von zwei unabhängigen Mitarbeitern durchgeführt. Die *NPSRI* Genotypverteilung (PD/AG: A/A = 31, 15.7%; A/T = 63, 31.8%; T/T = 27, 13.6%, p (Exact) = 0.72; HC: A/A = 19, 9.6%; A/T = 39, 19.7%; T/T = 19, 9.6%, p (Exact) = 1.0) befand sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Alle Teilnehmer*innen der Patienten- und Kontrollgruppe wurden anhand ihres Genotyps (Träger*innen des T Risikoallels vs. A/A Genotyp) in zwei Gruppen eingeteilt, so dass vier Gruppen untersucht wurden.

Studie 2: 94 Patient*innen mit der Diagnose PD/AG und 29 gesunde Kontrollproband*innen wurden in dieser Studie untersucht. Die gesamte gesunde Kontrollgruppe (HC) und 61 Patient*innen wurden im Rahmen der MAC Studie rekrutiert, letztere wurden randomisiert drei Bedingungen zugeteilt: KVT mit therapeutenbegleiteter Exposition (CBT_{T+}, $n = 29$), KVT mit Exposition ohne Begleitung durch den Therapeuten (CBT_{T-}, $n = 22$) und eine Wartekontrollgruppe (WL, $n = 10$). Um den Einfluss verschiedener Therapiemethoden auf die neuronale Aktivität vergleichen zu können, wurden nachträglich 28 Patient*innen mit pharmakologischer Behandlung (SSRI/SSNRI, $n = 28$) und fünf Patient*innen der Wartekontrollgruppe hinzugefügt. Alle später eingeschlossenen Patient*innen wurden am Standort Berlin Charité rekrutiert. Auch wenn sie nicht randomisiert der Behandlungsbedingung zugewiesen wurden, waren sie bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien und dem Untersuchungsprozedere vergleichbar. Durch ein standardisiertes Interview (DIA-X) wurde die Diagnose PD/AG bei der Patientengruppe bzw. bei der Kontrollgruppe der Ausschluss einer psychischen Störung gesichert. Für alle Teilnehmer*innen gab es zwei Messzeitpunkte: vor Beginn bzw. nach Abschluss der standardisierten KVT bzw. im Schnitt sieben Wochen nach Beginn der medikamentösen Behandlung oder nach sieben Wochen

ohne jegliche Behandlung. Zu jedem Messzeitpunkt wurden klinische Fragebögen ausgefüllt: Hamilton Angstskaala A (HAM-A), Becks Depressionsinventar (BDI), Mobilitätsinventar (MI), Panik- und Agoraphobie Subskala Panikattacken (PAS-Panik) und Angstsensitivitätsindex (ASI). Darüber hinaus erfolgte eine fMRT Messung mit der Präsentation des Westphal-Paradigmas, anschließend wurden die agoraphobiespezifischen und neutralen Bilder bezüglich ihrer angstauslösenden Wirkung bewertet.

Patient*innen in den KVT Gruppen erhielten in 12 manualisierten Sitzungen Psychoedukation, eine Vermittlung des Behandlungsrationalis und fünf Expositionen in-vivo, je nach Gruppe mit oder ohne Therapeutenbegleitung. Eine genaue Beschreibung der erhaltenen Psychotherapie ist bei Gloster et al. (2009; 2011) zu finden. Die medikamentöse Behandlung der SSRI/SSNRI Gruppe wurde vom Studienarzt verschrieben und überwacht. Das jeweilige Medikament und die Dosierung wurden für jeden der Patient*innen individuell in Abhängigkeit vom klinischen Nutzen, der Verträglichkeit und somatischen Komorbiditäten ausgewählt. 21 Personen erhielten Escitalopram, vier Venlafaxin, drei Citalopram und eine Person Sertralin. Zwischen den Gruppen gab es in Bezug auf die Behandlungsdauer keinen signifikanten Unterschied.

Studie 3: In dieser doppelverblindeten, placebokontrollierten fMRT-Studie nahmen 37 gesunde Proband*innen teil. In einem Diagnostikprozess bestehend aus einer ausführlichen psychologischen Testdiagnostik und einer medizinischen Untersuchung, wurde sichergestellt, dass keine psychischen oder neurologischen Störungen oder ein subklinisches Angstsensitivitätsausmaß vorlagen. Alle Teilnehmer*innen waren vergleichbar in Bezug auf Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Raucherstatus. Sie wurden randomisiert der DCS (n = 20) oder der Placebobedingung (n = 17) zugewiesen. Allen Proband*innen wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen im MRT ein Furchtkonditionierungsparadigma präsentiert, parallel wurde die elektrodermale Aktivität (EDA) gemessen. An Tag 2 erhielten die Teilnehmer*innen eine Stunde vor Beginn der fMRT Messung entweder 50 mg DCS (neu verkapselt aus 250mg Seromycin[®], USA) oder ein Placebo. Die Dosierung und der Gabezeitpunkt hatten sich zuvor in Studien als wirksam erwiesen (Rodrigues et al., 2014; van Berckel et al., 1997).

3.2 Statistische Analysen

Studie 1: Die Analyse der selbstberichteten und klinischen Daten erfolgte mittels SPSS 19. Chi²-Tests wurden genutzt um Patient*innen mit PD/AG und die Kontrollgruppe hinsichtlich der Variablen Geschlecht, Schulbildung und Raucherstatus zu vergleichen. Zur Varianzaufklärung in den klinischen Fragebögen und Tests zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe sowie

zwischen den verschiedenen Genotypgruppen wurden 2x2 ANOVAs mit anschließenden bonferronikorrigierten T-Tests berechnet. Mittels G* Power wurde die Post-hoc-Power berechnet.

Studie 2: Alle Analysen mit Ausnahme der fMRT-Daten wurden mit SPSS 19 durchgeführt und das Alphaniveau auf 0.05 festgesetzt. Chi²-Tests und eine einfaktorische ANOVA wurden genutzt, um alle Teilnehmer*innen hinsichtlich der Einschlusskriterien zu vergleichen. Zur Erfassung von Veränderungen in den psychopathologischen Maßen zwischen den Patientengruppen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Zeit (vor vs. nach der Behandlung) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (4 Gruppen: CBT_{T+} vs. CBT_{T-} vs. SSRI/SNRI vs. WL) berechnet. Um eine potenzielle Veränderung der angstauslösenden Bewertung der im Westphal-Paradigma präsentierten Bilder zu erfassen, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Zeit (vor vs. nach der Behandlung) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (5 Gruppen: : CBT_{T+} vs. CBT_{T-} vs. SSRI/SNRI vs. WL vs. HC) analysiert. Zur Darstellung der Veränderungen innerhalb der Gruppen und der Einzelgruppenvergleiche wurden Bonferroni korrigierte post-hoc T-Tests durchgeführt.

Studie 3: Die Analyse der Verhaltens- und EDA Daten erfolgte mittels der Software R, in alle Analysen ging die Kovariate „Scanner“ mit ein. Um Konditionierungseffekte in der Bewertung von Valenz und Arousal darzustellen, wurde eine ANCOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktoren Cue (CS+ vs. CS-) und Zeit (prä vs. post Akquisition) berechnet. Um einen möglichen Einfluss von DCS auf den Return of Fear zu untersuchen, wurde eine mixed ANCOVA mit den Innersubjektfaktoren Cue (CS+ vs. CS-) und Zeit (post Extinction vs. pre Recall) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (DCS vs. Placebo) analysiert. Die Auswertung der EDA erfolgte auf vergleichbare Weise. Signifikante Effekte wurden mit FDR korrigierten post-hoc T-Tests analysiert.

3.3 fMRT: Experimentelles Design, Datenerhebung und statistische Analysen

Studie 1: Patient*innen mit Panikstörung mit Agoraphobie und die Kontrollgruppe bekamen während der MRT Untersuchung das Westphal-Paradigma präsentiert. Hierbei handelt es sich um ein störungsspezifisches Paradigma (Wittmann et al., 2014; 2011), welches aus 48 agoraphobiebezogenen und 48 neutralen Bildern besteht. Die Hälfte der Bilder wurden mit den Hinweisen „Panik“ oder „Neutral“, die andere Hälfte mit einer sinnlosen Buchstabenreihenfolge „dghntfj“ angekündigt. Jedes Bild wurde 2000ms, jeder Hinweis 250ms lang präsentiert. Nach jedem Stimulus wurde ein Fixationskreuz dargeboten und das Interstimulusintervall variierte

zwischen zwei und sechs Sekunden (siehe Abbildung 1). Alle Teilnehmer*innen wurden instruiert, den Bildinhalt aufmerksam zu betrachten und sich in die abgebildete Situation hineinzusetzen. Nach der MRT Messung wurden alle Bilder in Bezug auf die Erzeugung von Angst bewertet. Die Daten wurden an vier Standorten (Berlin, Dresden, Würzburg und Aachen) erhoben, in Berlin erfolgten die MRT Messungen zunächst an einem 3-T General Electric Healthcare, später an einem 3-T Philips Achieva. Um einen Einfluss der Tomographenunterschiedlichkeit auszuschließen, ging die Dummyvariable „Scanner“ in die statistischen Analysen ein. Für die Datenanalyse wurde das Programm Statistical Parametric Mapping (SPM 8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) genutzt.

Abbildung 1 (entnommen aus Liebscher et al., 2016): Design des Westphal-Paradigmas

Diese Abbildung wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Um eine Verzerrung des BOLD-Effektes durch Artefakte zu verhindern, mussten in der Datenvorverarbeitung alle Daten zunächst geflippt (Umwandlung in neurologische Konvention) und dann reorientiert werden. Die unterschiedlichen Akquisitionszeiten der gemessenen Schichten wurden mit der Slice Time Correction bereinigt. Im Anschluss wurden Bewegungsartefakte korrigiert (Realignment) und alle Bilder auf ein anatomisch standardisiertes Gehirn normalisiert. Danach wurden die Daten räumlich geglättet (Smoothing), um das Signal-Rausch-Verhältnis und somit die Sensitivität für die funktionalen Aktivierungen zu optimieren (Heun & Meyer-Lindenberg, 2001). Dann wurde auf der ersten Analyseebene eine Einzelstatistik für jeden Probanden erstellt, welche den Kontrast der neuronalen Aktivierung für die Antizipation („Hinweis Panik minus Hinweis neutral“) und den Kontrast für die Perzeption („Alle agoraphobiespezifischen Bilder minus alle neutralen Bilder“) beinhaltet. Auf der zweiten Analyseebene, der Gruppenstatistik, wurde für jeden Kontrast eine full-factorial ANOVA mit den Faktoren Gruppe (Patienten mit Panikstörung mit Agoraphobie vs. Kontrollgruppe), *NPSRI*

Genotyp (T/T, A/T vs. A/A) und der Kovariate „Scanner“ berechnet. Im Anschluss wurden Bonferroni korrigierte T-Tests berechnet. In einer explorativen Analyse wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Gruppe und Genotyp untersucht. Um die Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit zu senken und basierend auf der aktuellen Forschungsliteratur, wurden die Amygdala als limbisches Areal und der OFC als frontales Areal als Zielregion (VOI = volumes of interest) definiert. In den whole-brain-Analysen wurde ein Schwellenwert von $p_{FWE-unkorrigiert} < 0.001$ und in den VOI-Analysen von $p_{FWE-korrigiert} < 0.05$ angesetzt. Assoziationen zwischen der neuronalen Aktivität und den ASI-bzw. NEO-FFI-Werten wurden mittels Pearsons Produkt-Moment-Korrelation in SPSS berechnet.

Studie 2: Die Beschreibung des Westphal-Paradigmas und der Datenvorverarbeitung ist der Studie 1 zu entnehmen. Prä- und Postmessung fanden für jeden Teilnehmer am selben Studienstandort statt. Auf der ersten Analyseebene wurde eine Einzelstatistik für den Kontrast Perzeption („alle agoraphobiespezifischen Bilder minus alle neutralen Bilder“) erstellt. Auf der zweiten Analyseebene, der Gruppenstatistik, wurde zunächst eine einfaktorielle ANOVA berechnet, um sicherzustellen, dass die neuronale Aktivierung der Patientengruppen zur Baseline vergleichbar war. Um eine potenzielle Veränderung des BOLD-Signals durch unterschiedliche Therapiemethoden zu identifizieren, wurde eine flexibel factorial design ANOVA mit den Faktoren Zeit (vor vs. nach der Behandlung), Gruppe (5 Gruppen: CBT_{T+} vs. CBT_{T-} vs. SSRI/SNRI vs. WL vs. HC) und Teilnehmer (123 Teilnehmer insgesamt) analysiert. Die post-hoc Analyse der Hauptfaktoren Zeit und Gruppe erfolgte mit Bonferroni korrigierten T-Tests (für abhängige und unabhängige Gruppen). Die Amygdala wurde als VOI definiert und Masken für die rechte und linke Amygdala mittels der WFU Pick Atlas software toolbox in SPM8 erstellt. Alle Ergebnisse wurden small volume korrigiert und für multiples Testen (FWE) bei einem Alphaniveau von 0.05 signifikanzkorrigiert. Um die Veränderung in der neuronalen Aktivierung in der Amygdala und den klinischen Maßen zueinander in Beziehung setzen zu können, wurden die Differenzwerte vor und nach Therapie in SPSS korreliert.

Studie 3: Bei dem Delayed Extinction Paradigma (Schwarzmeier et al., 2019) handelt es sich um eine differentielle Furchtkonditionierung und -extinktion, die an drei konsekutiven Tagen durchgeführt wurde. Als CS dienten 2 männliche Gesichter der Eckman-Faces Serie (Präsentationszeit: 5000ms.), als US ein auditorischer Reiz (Panikschrei; Präsentationszeit: 2000ms). Um die Konsolidierung sicherzustellen, wurden Akquisition, Extinktionstraining und Extinktionsabruf an drei separaten Tagen durchgeführt. Es wurde eine 100% Verstärkerrate an

Tag 1 gewählt (siehe Abbildung 2) und die Zuordnung der Gesichter zu CS+ und CS- war ausbalanciert. Jede Messung wurde in drei Phasen eingeteilt (siehe Tabelle 1). Die konditionierte Reaktion wurde über Ratings (Valenz/Arousal, 9-stufige Likert-Skala), über EDA (Teilstichprobe) und über den BOLD-Effekt erfasst. Bei den Ratings wurden die CSs in variiertem Reihenfolge dargeboten, um Gewöhnungseffekte zu vermeiden. Um zu überprüfen, ob sich die Proband*innen der CS-US Kontingenz bewusst waren, wurde dies nach der Messung an Tag 1 in einem Interview abgefragt. 34 Teilnehmer*innen konnten somit als „aware“ und drei als „unaware“ (2=DCS/1=Placebo) klassifiziert werden.

Abbildung 2 (entnommen aus Ebrahimi et al., 2019): Delayed Extinction Paradigma: A: Das Konditionierungsparadigma wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, dies ermöglichte einen Zeitabstand von 24 Stunden zwischen Konditionierung, Extinktion und Recall. **B:** Exemplarischer Trial von Tag 1.

Diese Abbildung wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Tabelle 1: Trials und Phasen des Delayed Extinction Paradigmas

Tag 1		Tag 2		Tag 3	
Phase	Stimuli	Phase	Stimuli	Phase	Stimuli
Habituation:	HCS- (8 Trials)	Extinction Training: Recall CR	ET1CS- (8 Trials)	Extinction Recall: spont. recov.	ER1CS- (8 Trials)
	HCS+ (8 Trials)		ET1CS+ (8 Trials)		ER1CS+ (8 Trials)
Akquisition: early	A1CS- (8 Trials)	Extinction Training: early	ET2CS- (8 Trials)	Extinction Recall: early	ER2CS- (8 Trials)
	A1CS+ (8 Trials)		ET2CS+ (8 Trials)		ER2CS+ (8 Trials)
	A1US (8 Trials)				
Akquisition: late	A2CS- (8 Trials)	Extinction Training: late	ET3CS- (8 Trials)	Extinction Recall: late	ER3CS- (8 Trials)
	A2CS+ (8 Trials)		ET3CS+ (8 Trials)		ER3CS+ (8 Trials)
	A2US (8 Trials)				

Die EDA wurde an allen drei Tagen im MRT an der nichtdominanten Hand gemessen. In Berlin wurde die Hautleitfähigkeit mittels MP150, Biopac Systems Goleta, USA aufgezeichnet, in

Dresden mit dem MR-compatible BrainAmp ExG amplifier, Brain Products, Munich, Germany. Für die Datenvorverarbeitung und die Analyse der Einzelstatistik wurde die PsPM toolbox mit der Methode des allgemeinen linearen Modells genutzt (4.0.2; <http://pspm.sourceforge.net>).

Die fMRT Messungen wurden an 3-Teslamagnetresonanztomographen (Siemens, TRIO) durchgeführt. Die Bildgebungsdaten wurden mit SPM8 analysiert und die Datenvorverarbeitung entspricht der Beschreibung in Studie 1. Auf der ersten Analyseebene wurde eine Einzelstatistik separat für jeden Tag erstellt und Baselinekontraste für CS+ und CS- für jede der 9 Phasen angelegt. Auf der zweiten Analyseebene wurden zwei flexibel factorial Modelle mit der Kovariate „Scanner“ erstellt. Im ersten Modell wurde die Furchtkonditionierung (Tag 1) mit dem Faktor Konditionierung (CS+>CS-) untersucht. Potenzielle Zeiteffekte über die Konditionierungsphasen hinweg wurden mit der Interaktion Konditionierung vs. Konditionierungsphase (early_[CS+>CS-] vs. late_[CS+>CS-]) identifiziert. Für Tag 2 und 3 wurde ein gemeinsames Modell mit dem Faktor Gruppe (DCS vs. Placebo) und CS+ und CS- als Regressoren für Extinction (Tag 2) und Extinction Recall (Tag 3) angelegt. Um zu überprüfen, ob es 24 Stunden nach der Extinction zu einem Return of Fear kam, wurde der Kontrast Recall [CS+ > CS-] > Extinction [CS+ > CS-] angelegt. Um die Richtung der Gruppenunterschiede zu bestimmen, wurden post-hoc Analysen durchgeführt. Zur Überprüfung des Phänomens der Spontanerholung wurde explorativ die Gruppendifferenzen während der ersten Phase des Recalls analysiert (ersten 8 CS+/CS- trials). Areale des neuronalen Furchtnetzwerkes, die eine wichtige Rolle bei der Furchtkonditionierung spielen, wurden als VOIs definiert: Insula, dorsaler ACC (dACC), Amygdala, Hippokampus und vmPFC und small volume korrigiert. In den whole-brain-Analysen wurde ein Schwellenwert von $p_{\text{FWE-unkorrigiert}} < 0.001$ und in den VOI-Analysen von $p_{\text{FWE-korrigiert}} < 0.05$ angesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse Studie 1

Die Patientengruppe unterschied sich signifikant in allen störungsspezifischen Fragebögen und Tests von der Kontrollgruppe. In Bezug auf die gemessene Angstsensitivität konnte ein Haupteffekt *NPSRI* Genotyp festgestellt werden, Träger*innen des T Allels wiesen höhere Werte im ASI als Träger*innen des A/A Genotyps auf ($F_{1,198} = 4.17$, $p = .043$). Die Patientengruppe zeigte signifikant höhere Werte in der Neurotizismusskala des NEO-FFI als die Kontrollgruppe ($F_{1,127} = 19.005$, $p = <.001$). Darüber hinaus zeigte sich hier eine Gruppe x Genotyp Interaktion ($F_{1,127} = 5.111$, $p = .026$). Patient*innen mit PD/AG, welche Träger von einem oder zwei Risikoallelen waren, wiesen höhere Neurotizismuswerte auf, als die Patient*innen, die homozygot

für das A Allel waren. Die agoraphobiespezifischen Bilder wurden im Nachhinein über alle Gruppen hinweg als angstauslösender als die neutralen Bilder bewertet. Allerdings wiesen Patient*innen mit PD/AG in Bezug auf beide Bildergruppen insgesamt höhere Werte als die Kontrollgruppe auf (agoraphobiespezifische Bilder: $F_{1,198} = 86.306$, $p < .001$, neutrale Bilder: $F_{1,198} = 8.457$, $p = .004$).

Während der MRT Messung zeigte sich in Bezug auf die Antizipationsphase weder ein Haupt- noch ein Interaktionseffekt in den a priori definierten VOIs. In einer explorativen whole-brain Analyse wurde ein Haupteffekt Genotyp im medialen Gyrus frontalis superior entdeckt ($F = 18.29$), diese Region zählt zum anterioren oder medialen präfrontalen Kortex (BA10).

Während der Perception agoraphobiespezifischer Bilder wurde ein Haupteffekt *NPSRI* Genotyp in der bilateralen Amygdala ($F = 15.65$, $x = 27$, $y = 2$, $z = -29$, $p_{FWE\ Amygdala} = .003$) identifiziert. Teilnehmer*innen mit zwei A Allelen zeigten eine signifikant niedrigere Amygdalaaktivierung als T Allel Träger ($T = 3.95$, $x = 27$, $y = 2$, $z = -29$, $p_{FWE\ Amygdala} = .006$, siehe Abbildung 3). In der Kontrollgruppe war der Neurotizismuswert des NEO-FFI trendweise negativ mit der neuronalen Amygdalaaktivierung bei Träger*innen des A/A Genotyps korreliert ($r = -.488$, $p = .068$). In einer explorativen Analyse wurde eine lineare Interaktion zwischen Gruppe und Genotyp getestet.

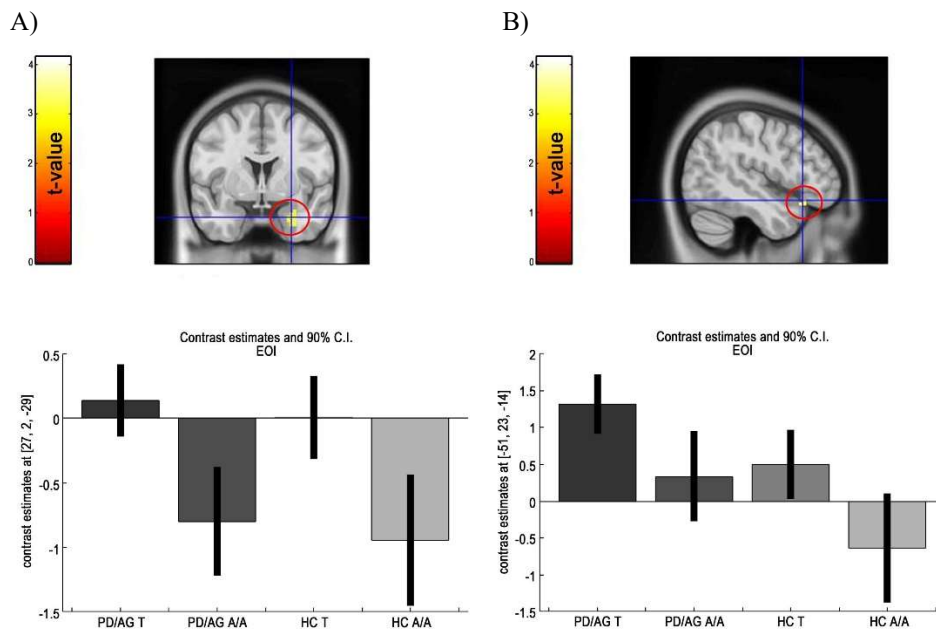


Abbildung 3 (entnommen aus Gechter et al., 2019): BOLD-Signale während der Perception: A: Haupteffekt *NPSRI* in der Amygdala, B: Interaktion Gruppe x Genotyp im iOFC. Abkürzungen: PD/AG = Patient*innen mit Panikstörung und Agoraphobie, HC = gesunde Kontrollen, T = Träger von ein oder zwei T-Allelen, A/A = Träger des A/A Genotyps

Es wurde angenommen, dass Patient*innen, welche das Risikoallel trugen, die höchste neuronale Aktivierung, gesunde Träger*innen des A/A Genotyps die niedrigste neuronale Aktivierung aufwiesen. Für diese Interaktion zeigte sich ein starker Trend im bilateral inferioren OFC ($T = 3.54$, $x = -51$, $y = 23$, $z = -14$, $p_{FWE\ iOFC} = .054$).

4.2 Ergebnisse Studie 2

Die Patientengruppen unterschieden sich zum Baseline Messzeitpunkt bezüglich der Einschlusskriterien und der Störungsschwere nicht signifikant voneinander. Ebenfalls gab es keinen Unterschied in der Ängstlichkeitsbewertung der Bilder des Westphal-Paradigmas, jedoch stuften alle Patientengruppen die agoraphobiebezogenen Fotos als angstausslösender als die gesunde Kontrollgruppe ein. Über die Behandlungsgruppen hinweg zeigte sich im Vergleich zur Wartekontrollgruppe nach der Therapie eine signifikante Reduktion der Werte in HAM-A, BDI und PAS-Panik. Allerdings wiesen beide KVT Gruppen nach Abschluss der Therapie signifikant niedrigere Werte im MI, ASI und der Bilderbewertung auf, als die Gruppe mit pharmakologischer Behandlung (siehe Figur 2).

Während der MRT Baseline Messung zeigten sich zwischen den Patientengruppen keine Unterschiede in der neuronalen Amygdalaaktivierung. Alle Patientengruppen zusammengenommen unterschieden sich nur trendweise von der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der Amygdalaaktivierung. Im Vergleich vor und nach Therapie zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit in der rechten ($F = 19.20$, $x = 18$, $y = -1$, $z = -14$, $p_{FWE} = .001$) und linken Amygdala ($F = 18.00$, $x = -18$, $y = -7$, $z = -17$, $p_{FWE} = .002$), ein Trend für den Haupteffekt Gruppe in der linken Amygdala ($F = 4.20$, $x = -21$, $y = -4$, $z = -14$, $p_{FWE} = .063$) sowie eine signifikante Interaktion Gruppe x Zeit in der rechten Amygdala ($F = 6.33$, $x = 30$, $y = 2$, $z = -29$, $p_{FWE} = .009$) und als Trend in der linken Amygdala ($F = 4.76$, $x = -21$, $y = -4$, $z = -14$, $p_{FWE} = .054$). Im post-hoc Vergleich innerhalb der Gruppen vor und nach der Therapie zeigte sich in der CBT_{T+} Gruppe eine signifikante Verringerung in der Aktivität der rechten Amygdala ($t = 3.37$, $x = 30$, $y = 2$, $z = -23$, $p_{FWE} = .011$) und in der CBT_{T-} Gruppe in der linken Amygdala ($t = 3.15$, $x = -27$, $y = -1$, $z = -26$, $p_{FWE} = .043$). In der SSRI/SNRI Gruppe gab es eine trendweise Reduktion der rechten Amygdalaaktivierung ($t = 3.01$, $x = 21$, $y = -7$, $z = -14$, $p_{FWE} = .058$). Innerhalb der WL und HC Gruppe gab es keine Veränderung des BOLD-Signals zwischen den zwei Messzeitpunkten. Im post-hoc Zwischengruppenvergleich zum zweiten Messzeitpunkt zeigten sich folgende Unterschiede: SSRI/SNRI > CBT_{T+} (rechte Amygdala: $t = 3.89$, $x = 33$, $y = 2$, $z = -26$, $p_{FWE} = .004$, linke Amygdala: $t = 2.90$, $x = -18$, $y = -1$, $z = -17$, $p_{FWE} = .047$), SSRI/SNRI >

CBT_T. (Trend rechte Amygdala: $t = 2.75$, $x = 30$, $y = 2$, $z = -29$, $p_{FWE} = .080$) und HC > CBT_{T+} (linke Amygdala: $t = 3.27$, $x = -18$, $y = -4$, $z = -17$, $p_{FWE} = .020$).

Die Korrelation der Veränderung der Amygdalaaktivierung und die Differenzwerte der Fragebögen ergab für einen einseitigen Signifikanztest einen positiven Zusammenhang zwischen der Reduktion des BOLD-Signals in der rechten Amygdala und einer Abnahme des MI Wertes ($n = 94$, $r = .17$, $p = .049$) und der Bewertung der präsentierten Bilder als angstausslösend ($n = 123$, $r = .23$, $p = .011$). Die Deaktivierung in der linken Amygdala war signifikant positiv mit der Reduktion der Angstbewertung der präsentierten Bilder korreliert ($n = 123$, $r = .21$, $p = .011$)

Abbildung 4 (entnommen aus Liebscher et al., 2016): Interaktion Gruppe x Zeit ($P_{FWE} = 0.003$): a) linke Amygdala, **b)** rechte Amygdala. Die Ergebnisse der post-hoc T-Tests der Innergruppen- und Zwischengruppenvergleiche: **c)** rechte Amygdala, **d)** linke Amygdala * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$, *** $p \leq .001$

Diese Abbildung wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

4.3 Ergebnisse Studie 3

Während der Konditionierung wiesen die Valenzratings einen Haupteffekt Cue ($F_{1,36} = 4.47$, $p = .042$, $\eta^2 p = .11$) und eine Cue \times Zeit Interaktion ($F_{1,36} = 16.30$, $p < .001$, $\eta^2 p = .31$) auf. Post-hoc T-Tests zeigten, dass die Valenz des CS+ signifikant an Tag 1 abnahm ($t_{36} = 4.23$, $p_{FDR} < .001$, $d = .70$), während die CS- Valenz ($t_{36} = -2.47$, $p_{FDR} = .024$, $d = .41$) zunahm. In den Arousalratings wurde ein signifikanter Haupteffekt Cue ($F_{1,36} = 13.92$, $p = .001$, $\eta^2 p = .28$) und Zeit ($F_{1,36} = 4.69$, $p = .037$, $\eta^2 p = .12$), wie auch eine signifikante Cue \times Zeit Interaktion nachgewiesen ($F_{1,36} = 33.36$, $p < .001$, $\eta^2 p = .48$). Die post-hoc T-tests zeigten ein entgegengesetztes Muster zur Valenzbewertung, das Arousal stieg bezüglich des CS+ ($t_{36} = -4.27$, $p_{FDR} < .001$, $d = .70$) und das Arousal des CS- ($t_{36} = 3.104$, $p_{FDR} = .004$, $d = .51$) nahm ab. Bei der Analyse der EDA Daten wurde

ein Haupteffekt Cue mit höheren Hautleitfähigkeitswerten auf den CS+ verglichen mit dem CS- ($F_{1,34} = 7.20$, $p = .011$, $\eta^2 p = .17$) festgestellt. Darüber hinaus zeigte sich ein Haupteffekt Zeit mit einer generellen Abnahme der EDA Amplitude über die Phasen der Konditionierung hinweg ($F_{1,34} = 9.08$, $p = .005$, $\eta^2 p = .21$). Die Auswertung der fMRT-Daten zeigten ein differenzielles BOLD-Signal während der Konditionierung in der bilateralen Insula (links: $x = -33$, $y = -31$, $z = 19$, $Z = 3.83$, $p_{\text{FWE ROI}} = .013$; rechts: $x = 48$, $y = 8$, $z = 1$, $Z = 3.57$, $p_{\text{FWE ROI}} = .013$) und dem bilateralen dACC (links: $x = -3$, $y = 14$, $z = 31$, $Z = 3.02$, $p_{\text{FWE ROI}} = .041$; rechts: $x = 9$, $y = 14$, $z = 37$, $Z = 3.53$, $p_{\text{FWE ROI}} = .009$).

Bei der Analyse der Valenzratings zeigte sich nach der Konditionierung ein Haupteffekt Gruppe, so wies die Placebogruppe signifikant niedrigere Werte als die DCS Gruppe auf ($F_{1,35} = 5.70$, $p = .023$, $\eta^2 p = .14$). Bei der Analyse der Arousalratings hinsichtlich eines potenziellen Return of Fear, wurde ein höheres Arousal auf den CS+ im Vergleich zum CS- über die Phasen hinweg festgestellt ($F_{1,35} = 7.43$, $p = .010$, $\eta^2 p = .18$), was für eine unvollständige Löschung des subjektiven Arousals spricht (siehe Abbildung 5). Eine Gruppe x Zeit Interaktion wurde signifikant ($F_{1,35} = 7.98$, $p = .008$, $\eta^2 p = .19$) und zeigte einen generalisierten Return of Fear in der Placebogruppe. In den post-hoc Analysen wurde deutlich, dass es in der Placebogruppe von post Extinction zu pre Recall einen Anstieg des Arousals gab, der primär durch höhere Werte bezüglich des CS+ getrieben wurde. In der EDA zeigten sich keine signifikanten Effekte.

In den fMRT-Daten wies die DCS Gruppe einen signifikanten Anstieg des differenziellen BOLD-Signals von Extinction Learning zum Recall in der linken Amygdala ($x = -24$, $y = 2$, $z = -23$, $Z = 3.15$, $p_{\text{FWE ROI}} = .019$) und im linken posterioren Hippocampus auf ($x = -33$, $y = -34$, $z = -8$, $Z = 3.39$, $p_{\text{FWE ROI}} = .033$). Durch die post-hoc Analysen konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt primär durch eine Abnahme der neuronalen Aktivität auf den CS+ in der DCS Gruppe zustande kam. Im Gegensatz dazu wiesen Teilnehmer*innen der Placebogruppe einen signifikanten Anstieg der neuronalen Aktivität von Extinction Learning zu Recall auf ($x = -33$, $y = -31$, $z = -8$, $Z = 4.07$, $p_{\text{FWE ROI}} = .003$). Zur Überprüfung einer möglichen Spontanerholung wurde die erste Phase des Tag 3, Extinction Recall, explorativ analysiert. Die Placebogruppe zeigte eine stärkere neuronale Aktivierung auf den CS+ im Vergleich zum CS- als die DCS Gruppe im rechten dACC ($x = 6$, $y = 14$, $z = 40$; $Z = 3.14$, $p_{\text{FWE ROI}} = .033$) und der linken Insula ($x = -33$, $y = -16$, $z = 7$; $Z = 3.53$, $p_{\text{FWE ROI}} = .037$).

Abbildung 5 (entnommen aus Ebrahimi et al., 2019): Gruppenunterschiede in den Verhaltensdaten und der neuronalen Aktivität beim Return of Fear: A-B: Die Placebogruppe zeigte in einem Anstieg der Arousalratings von Extinction Training zu Extinction Recall. Die Balkendiagramme zeigen den Mittelwert und den Standardfehler an. **C** Teilnehmer*innen der Placebogruppe zeigten verglichen zur DCS Gruppe einen Anstieg des differentiellen BOLD-Signals von Extinction Learning zu Extinction Recall in der linken Amygdala und im posterioren Hippocampus ($p \leq .005$, mit einer Mindestclustergröße von 5 Voxeln). Die Balkendiagramme zeigen den Mittelwert (Bereich 6mm um die peak voxel activation) und den Standardfehler an.

Diese Abbildung wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

5. Diskussion

5.1 Diskussion Studie 1

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die prominente Rolle der Amygdala in der Verarbeitung von Furchtstreizen. Teilnehmer*innen mit Risikoallel des *NPSRI* rs324981 zeigten eine signifikant höhere Amygdalaaktivierung während der Perzeption agoraphobiespezifischer Bilder als Träger*innen des A/A Genotyps. Dieser Befund ist konsistent mit der bisherigen Forschungslage, in der die Amygdala weniger in die Antizipation sondern primär in die Perzeption furchtbezogener Reize involviert ist (Etkin & Wager, 2007; Gorman et al., 2000). Ebenfalls stützen die hier vorgelegten Ergebnisse die Assoziation des T Allels des *NPSRI* Polymorphismus mit einer stärkeren Amygdalaaktivierung bei der Verarbeitung angstrelevanter Stimuli (Dannlowski et al., 2011; Streit et al., 2014). Darüber hinaus war bei gesunden Träger*innen des A/A Genotyps die Amygdalaaktivierung trendweise negativ mit dem Neurotizismuswert des NEO-FFI assoziiert.

Dieser Befund könnte, wie von Domschke et al. (2011) beschrieben, in Richtung eines potenziell protektiven Einflusses des A/A Genotyps deuten, welches im Sinne einer Resilienzsteigerung interpretiert werden könnte.

Die beinahe signifikante Gruppe x Genotyp Interaktion im inferioren OFC während der Perzeption agoraphobiespezifischer Bilder zeigt, dass bezüglich der Interaktion frontaler und limbischer Areale bei der Furchtverarbeitung eine präfrontale Aktivierung nicht allein für die Antizipation angenommen werden kann. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Plag et al. (2018), die ähnliche neuronale Aktivierungsveränderungen in Amygdala, Insula, ACC und iOFC in einer Subgruppe von Patient*innen mit PD/AG vor und nach der Behandlung mit SS(N)RIs während der Perzeptionsphase des Westphal-Paradigmas beschrieben. Ähnliche Ergebnisse berichteten Domschke et al. (2011), die bei Patient*innen mit Panikstörung mit mindestens einem T Allel eine höhere Aktivierung des dlPFC und des OFC bei der Perzeption ängstlicher Gesichter nachwiesen. Stärkere Aktivierungen in präfrontalen Regionen wie dem OFC wurden mit Emotionsregulationsprozessen in Verbindung gebracht (Buhle et al., 2014; Kohn et al., 2014) und die beschriebenen Aktivierungsmuster könnten als Versuch einer top-down Kontrolle der Amygdala interpretiert werden, die Träger*innen des Risikoallels, insbesondere Patienten mit PD/AG, schlechter gelingt.

Entgegen den Erwartungen konnten keine Veränderungen der neuronalen Aktivierung in der Antizipation agoraphobiebezogener Bilder beobachtet werden. Hier scheint eine intensivere Untersuchung der potenziell beteiligten präfrontalen Areale während der Antizipation im Furchtnetzwerk notwendig zu sein. Ein weiterer limitierender Faktor ist die kleine bis mittlere Stichprobengröße, so weist die Subgruppe der gesunden Träger*innen des A/A Genotyps nur 19 Individuen auf, so dass die Ergebnisse nur eingeschränkt generalisierbar sind. In Bezug auf die neuronale Aktivität in den VOIs konnte kein Unterschied zwischen Patient*innen mit PD/AG und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Diskrepanz zwischen neuronalen und Verhaltensdaten ist möglicherweise zurückführbar auf die, im Vergleich zu anderen Studien, längere Präsentationsdauer der Stimuli von 2000ms, während dieser sich top-down und bottom-up Prozesse herausmitteln könnten. Neuere Studien, welche vergleichbar mit dem Westphal-Paradigma störungsspezifische Stimuli mit Präsentationszeiten von 800ms verwenden, berichten deutlich stärkere Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Feldker et al., 2017; Heitmann et al., 2017). Insgesamt konnte in dieser Studie erstmalig eine Verbindung zwischen dem *NPSRI* rs324981 Genotyp und der, der Psychopathologie der Panikstörung mit Agoraphobie zugrunde liegenden, neuronalen Verarbeitung agoraphobiespezifischer Reize hergestellt werden.

Studie 2: Die Ergebnisse zeigen, dass alle Behandlungsgruppen nach sieben Wochen von der Behandlung profitieren, was der aktuellen Evidenzlage und den Leitlinien der Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie entspricht (Bandelow et al., 2014; 2017). Pharmakotherapie mit SSRI/SNRIs als auch KVT (mit und ohne Therapeutenbegleitung) führten zu einer Abnahme der allgemeinen Ängstlichkeit, damit assoziierten somatischen Symptomen und Depressivität. Gleichzeitig stieg das psychologische und physiologische Wohlbefinden, welches sich in der Veränderung der Werte in HAM-A und BDI zeigt. Eine Veränderung agoraphobiespezifischer Maße, im Sinne eines störungsspezifischen Behandlungseffektes (z.B. Abbau des Vermeidungsverhaltens agoraphober Situationen), zeigte sich deutlicher in den beiden KVT Gruppen als in der SSRI/SNRI Gruppe, insbesondere in der CBT_{T+} Gruppe, basierend auf einer Reduktion der MI Werte und der Angstbewertung der Bilder des Westphal-Paradigmas. Anscheinend führt das in der KVT vermittelte und erprobte Rational des Aushaltens der Angst, ohne dass diese vermieden oder „bekämpft“ wird, zu einer Abnahme der Furcht vor solchen Situationen und nicht nur zu einer Abnahme von Panikattacken, wie in der SSRI/SNRI Gruppe beobachtet werden konnte. Zum ersten Messzeitpunkt (Baseline) konnte nur ein minimaler Unterschied zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Amygdalaaktivierung bei agoraphobiespezifischen Bildern festgestellt werden. Konträr dazu sind die Verhaltensdaten, wo sich die Bewertung der neutralen und agoraphobiespezifischen Bilder signifikant unterschied. Eine mögliche Ursache für diese Divergenz könnten von Patient*innen angewendete kognitive Vermeidungsstrategien während der MRT Messung sein. Die These einer „hyperaktiven“ Amygdala bei Patient*innen mit PD/AG, welche sich nach erfolgreicher Therapie normalisiert, konnte nicht vollständig bestätigt werden. Zum zweiten Messzeitpunkt zeigten die KVT Gruppen eine Amygdaladeaktivierung (dies wurde besonders deutlich in der KVT_{T+} Gruppe), welche durch eine stärkere Aktivierung auf die neutralen Bilder getrieben wurde. Dies kann als eine Inhibierung der Amygdala, wahrscheinlich durch präfrontale Areale, gedeutet werden (Dresler et al., 2013; Kircher et al., 2013; Lueken et al., 2014). Allerdings konnten in den explorativen whole-brain Analysen keine Hinweise auf Varianzen in der neuronalen Aktivierung frontaler Areale gefunden werden. Die von Gorman et al. (2000) postulierte These einer stärkeren top-down Kontrolle nach erfolgreicher KVT bei Patient*innen mit PD/AG scheint zu kurz gegriffen zu sein. Vielmehr scheinen verschiedene limbische und kortikale Areale komplex unter der Beteiligung von diversen Moderatoren zu interagieren (Dresler et al., 2013; Sobanski & Wagner, 2017). Eine Limitierung der vorliegenden Studie ist die nicht erfolgte Randomisierung der SSRI/SNRI Gruppe und von Teilen der WL Gruppe. So können die Ergebnisse durch eine mögliche Präferenz für eine bestimmte Behandlung (Pharmakotherapie) konfundiert sein, die

eventuell mit einem stärker ausgeprägten Vermeidungsverhalten einhergeht. Allerdings konnten keine Unterschiede in der Störungsschwere oder dem Ausmaß von Vermeidungsverhalten zwischen den Patientengruppen festgestellt werden. In einer Studie wurden Patient*innen, die an einer Depression litten, randomisiert einer KVT und einer Pharmakotherapiegruppe zugewiesen und mit Patient*innen verglichen, die sich anhand ihrer Therapiepräferenz einer der beiden Gruppen zugeteilt hatten. Es zeigten sich keine Unterschiede im Therapieerfolg zwischen den Gruppen (Hegerl et al., 2010). Bei den fünf Patient*innen die nachträglich der Warteliste hinzugefügt wurden, fand ebenfalls kein Randomisierungsprozess statt, sie erklärten freiwillig, auf eine Therapie (KVT oder pharmakologische Behandlung) zu warten. Hier könnte von einer gering ausgeprägten Psychopathologie ausgegangen werden, allerdings zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Störungsschwere zum randomisierten Teil der WL. Da in der SSRI/SNRI Gruppe das Medikament und die Dosierung in Abhängigkeit vom klinischen Nutzen, der Verträglichkeit und somatischen Komorbiditäten ausgewählt wurde, könnte die Vergleichbarkeit mit den KVT Gruppen in Frage gestellt werden. Doch auch die KVT Therapien enthielten interindividuelle Unterschiede, so konnten zwei von fünf Expositionssituationen in Abhängigkeit von der Angsthierarchie der Patient*innen frei ausgewählt werden. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass das Gleichgewicht zwischen interner und externer Validität in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar war. Bei den berichteten Ergebnissen handelt es sich um Kurzzeiteffekte, da es keinen Follow-up Zeitraum gab.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die KVT mit Exposition zu stärkeren neuronalen Veränderungen in der Amygdalaaktivität bei der Perzeption agoraphobiespezifischer und neutraler Reize führt, sowie bei der KVT_{T+} Gruppe mit einer Abnahme störungsspezifischer Pathologie assoziiert ist.

5.3 Diskussion Studie 3

Die Ergebnisse zeigen über alle Proband*innen hinweg eine erfolgreiche Furchtkonditionierung an Tag 1, welche sich in stärkeren Arousal- und niedrigeren Valenzratings des CS+, in einem Anstieg der Hautleitfähigkeit bezogen auf den CS+ und in einem Anstieg des differenziellen BOLD-Signals in Arealen des Furchtnetzwerkes widerspiegelt. Die zentrale Rolle der Amygdala während des Furchterwerbs, wie ihn tierexperimentelle Studien zeigen (LeDoux, 2000), konnte nicht repliziert werden, dies stimmt mit Ergebnissen einer jüngsten Metaanalyse überein (Fullana et al., 2016). Als mögliche Ursachen für diese gemischte Evidenzlage der Beteiligung der Amygdala kommen technische Schwierigkeiten bei der zeitabhängigen Messung der Amygdalaaktivität (Sehlmeyer et al., 2009) in Betracht, aber auch die Möglichkeit, dass es

unterschiedliche neuronale Netzwerke für explizite und implizite Furcht bzw. Gefahrenkonditionierung gibt (Fullana et al., 2016).

Teilnehmer*innen der Placebogruppe wiesen einen generalisierten Return of Fear auf, vergleichbare Generalisierungseffekte der konditionierten Reaktion auf den CS- zeigten sich auch in Konditionierungsstudien mit Angststörungspatienten (Haaker et al., 2014). DCS schien hingegen die Löschung der konditionierten Reaktion und die damit einhergehende Gedächtniskonsolidierung zu unterstützen und einen generalisierten Return of Fear zu verhindern. Dies zeigte sich auch in der Veränderung der neuronalen Aktivität, so wies die Placebogruppe eine stärkere Amygdalaaktivierung von Extinction Learning zu Recall auf, was als stärkerer Abruf der ursprünglichen CS-US Assoziationen interpretiert werden kann (Agren et al., 2012; Milad & Quirk, 2012). Die Deaktivierung der Amygdala in der DCS Gruppe kann als Inhibierung, möglicherweise durch präfrontale Areale, gedeutet werden. Allerdings konnte keine differenzielle vmPFC Aktivierung festgestellt werden, die in der Vergangenheit mit erfolgreicher top-down Kontrolle der Amygdala assoziiert war. Die stärkere posteriore Hippocampusaktivierung in der Placebogruppe steht in Einklang mit Befunden, die einen Return of Fear mit einer Zunahme des BOLD-Signals in dieser Hirnregion in Verbindung bringen. Die stärkere neuronale Aktivierung auf den CS+ in Insula und dACC zeigt sich in der Placebogruppe in der ersten Phase des Extinction Recalls, aber nicht in der DCS Gruppe. Diese Hirnareale sind Teil des neuronalen Furchtnetzwerks und mit Furchterwerb, der Antizipation von Gefahr und der Expression der konditionierten Reaktion assoziiert (Buchel et al., 1998; Sehmeyer et al., 2009). Der dACC spielt darüber hinaus eine Rolle in der Mediation der Angstreaktion (Milad et al., 2007) und die Insula in der Interozeption und dem Erleben subjektiver Gefühle (Namkung et al., 2018). Das Wiederauftreten eines erhöhten BOLD-Signals in diesen Regionen (eine stärkere Aktivierung wurde schon an Tag 1 im Rahmen der Konditionierung beobachtet) kann als Gefahrenantizipation und als Wiederkehr der konditionierten Reaktion in der Placebogruppe interpretiert werden. Dies untermauert die These eines abgeschwächten bzw. verhinderten Return of Fear durch DCS.

In der differenziellen EDA ließen sich keine Anhaltspunkte für einen Return of Fear finden, dies könnte möglicherweise der Störanfälligkeit dieses physiologischen Maßes und der schnellen Habituation (Boucsein et al., 2012), wie auch einer Beeinflussung des Signal-Rausch-Verhältnis durch das MRT geschuldet sein (Lonsdorf et al., 2017). In Zukunft wäre eine Kombination verschiedener peripherphysiologischer Maße sinnvoll, vielversprechende Befunde gibt es aus der Blickbewegungsmessung via Eye-tracking (Leuchs et al., 2019).

Die Ergebnisse untermauern die Annahme, dass DCS die Löschung der CR und die damit einhergehende Gedächtniskonsolidierung unterstützt und einen Return of Fear verhindert. 50 mg

DCS erwies sich als gut verträgliche und wirksame Dosis, welche die neuronale Aktivierung in Kerngebieten des Furchtnetzwerkes wie der Amygdala beeinflusst und somit als potenzielle Augmentation für die KVT in Betracht kommt. Um diesen Ansatz zu unterstützen, sind multimodale Studiendesigns und größere Stichproben notwendig.

5.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Studien tragen zum Erkenntnisgewinn über die Funktion und Beeinflussung des neuronalen Furchtnetzwerkes bei. Die funktionelle Magnetresonanztomographie war in der Lage diese differenziellen Veränderungen in Arealen des Furchtnetzwerkes bei Patient*innen mit Panikstörung mit Agoraphobie sowie gesunden Kontrollen abzubilden. Alle drei Studien tragen somit zur Grundlagenforschung in ihren jeweiligen Disziplinen und zur Erforschung charakteristischer Muster informativer fMRT-Aktivierung als Basis der Präzisionsmedizin der Panikstörung mit Agoraphobie bei. Es wird deutlich, dass insbesondere die Interaktion frontaler und limbischer Areale des neuronalen Furchtnetzwerkes zu wenig erforscht ist und die Suche nach potenziellen Biomarkern der PD/AG von Konnektivitätsanalysen oder Multi-Voxel-Musteranalysen profitieren könnte. Die Einordnung der Befunde in den bisherigen Forschungskontext ist aufgrund der hohen Anzahl von Neuroimaging Studien und der großen Varianz der verwendeten Paradigmen und Methoden eine Herausforderung. Für die Zukunft scheint es wichtig, verschiedene Untersuchungsmethoden zu kombinieren und vorhandene, vielversprechende Ergebnisse zu replizieren, um sensitive und spezifische neuronale Aktivierungsmuster zu identifizieren, die als Biomarker für die Panikstörung mit Agoraphobie dienen.

6. Literaturverzeichnis

- Agren, T., Engman, J., Frick, A., Bjorkstrand, J., Larsson, E.-M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*, 337(6101), 1550–1552. <https://doi.org/10.1126/science.1223006>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Andlin-Sobocki, P., & Wittchen, H. U. (2005). Cost of anxiety disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(SUPPL. 1), 39–44. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01196.x>

- Arnaudova, I., Kindt, M., Fanselow, M., & Beckers, T. (2017). Pathways towards the proliferation of avoidance in anxiety and implications for treatment. *Behaviour Research and Therapy*, *96*, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.04.004>
- Atmaca, M., Yildirim, H., Gurkan Gurok, M., & Akyol, M. (2013). Orbito-frontal cortex volumes in panic disorder. *Psychiatry Investigation*, *10*(1), 408–412. <https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.4.408>
- Bandelow, B., Wiltink, J., Alpers, G. W., Benecke, C., Deckert, J., Eckhardt-Henn, A., Ehrig, C., Engel, E., Falkai, P., Geiser, F., Gerlach, A.L., Harfst, T., Hau, S., Joraschky, P., Kellner, M., Köllner, V., Kopp, I., Langs, G., Lichte, T., Liebeck, H., Matzat, J., Reitt, M., Rüddel, H.P., Rudolf, S., Schick, G., Schweiger, U., Simon, R., Springer, A., Staats, H., Ströhle, A., Ströhm, W., Waldherr, B., Watzke, B., Wedekind, D., Zottl, C., Zwanzger, P., Beutel, M.E. (2014). Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen.
- Bandelow, Borwin, Baldwin, D., Abelli, M., Altamura, C., Dell’Osso, B., Domschke, K., Fineberg, N. A., Grünblatt, E., Jarema, M., Maron, E., Nutt, D., Pini, S., Vaghi, M. M., Wichniak, A., Zai, G., & Riederer, P. (2016). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World Journal of Biological Psychiatry*, *17*(5), 321–365. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1181783>
- Bandelow, Borwin, Baldwin, D., Abelli, M., Bolea-Alamanac, B., Bourin, M., Chamberlain, S. R., Cinosi, E., Davies, S., Domschke, K., Fineberg, N., Grünblatt, E., Jarema, M., Kim, Y.-K., Maron, E., Masdrakis, V., Mikova, O., Nutt, D., Pallanti, S., Pini, S., Ströhle, A., Thibaut, F., Vaghi, M. M., Won, E., Wedekind, D., Wichniak, A., Woolley, J., Zwanzger, P., Riederer, P. (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World Journal of Biological Psychiatry* (Vol. 18). <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1190867>
- Bandelow, Borwin, Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(2), 93–107.
- Batelaan, N. M., Van Balkom, A. J. L. M., & Stein, D. J. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(3), 403–415. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000800>
- Beste, C., Konrad, C., Uhlmann, C., Arolt, V., Zwanzger, P., & Domschke, K. (2013). Neuropeptide S receptor (NPSR1) gene variation modulates response inhibition and error

- monitoring. *NeuroImage*, 71, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.004>
- Bighelli, I., Castellazzi, M., Cipriani, A., Girlanda, F., Guaiana, G., Koesters, M., Turrini, G., Furukawa, T. A., Barbui, C. (2018). Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010676.pub2>
- Biomarkers Definitions Working. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., & Filion, D. L. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 49(8), 1017–1034. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x>
- Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M., Shea, T., Keller, M. B. (2005). Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *The American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1179–1187.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1179>
- Buchel, C., Morris, J., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning. *Neuron*, 20(Figure 1), 947–957.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981–2990.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F. W., Craske, M. G., & Bookheimer, S. Y. (2001). Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *NeuroReport*, 12(18), 3953–3957. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00020>
- Cuthbert, B. N. (2015). Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 89–97.
- Dalvie, S., Koen, N., McGregor, N., O'Connell, K., Warnich, L., Ramesar, R., Nievergelt, C.M. & Stein, D. J. (2016). Toward a global roadmap for precision medicine in psychiatry: Challenges and opportunities. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 20(10), 557–564.

<https://doi.org/10.1089/omi.2016.0110>

Dannlowski, U., Kugel, H., Franke, F., Stuhrmann, A., Hohoff, C., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Suslow, T., Arolt, V., Heindel, W., & Domschke, K. (2011). Neuropeptide-S (NPS) Receptor Genotype Modulates Basolateral Amygdala Responsiveness to Aversive Stimuli. *Neuropsychopharmacology*, *36*(9), 1879–1885.

<https://doi.org/10.1038/npp.2011.73>

Davis, M., Ressler, K., Rothbaum, B. O., & Richardson, R. (2006). Effects of D-Cycloserine on Extinction: Translation From Preclinical to Clinical Work. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.084>

Domschke, Katharina, & Dannlowski, U. (2010). Imaging genetics of anxiety disorders. *NeuroImage*, *53*(3), 822–831. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.042>

Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., Baumann, C., Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E. B., Holsboer, F., Gerlach, A. L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G.W., Ströhle, A., Fehm, L., Gloster, A. T., Wittchen, H.-U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A., & Deckert, J. (2011). Neuropeptide S receptor gene — converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular Psychiatry*, *16*(9), 938–948. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.81>

Domschke, K., Klauke, B., Winter, B., Gajewska, A., Herrmann, M. J., Warrings, B., Mühlberger, A., Wosnitza, K., Dlugos, A., Naunin, S., Nienhaus, K., Fobker, M., Jacob, C., Arolt, V., Pauli, P., Reif, A., Zwanzger, P., & Deckert, J. (2012). Modification of caffeine effects on the affect-modulated startle by neuropeptide S receptor gene variation. *Psychopharmacology*, *222*(3), 533–541. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2678-0>

Donner, J., Haapakoski, R., Ezer, S., Meln, E., Pirkola, S., Gratacos, M., Zucchelli, M., Anedda, F., Johansson, L. E., Söderhäll, C., Orsmark-Pietras, C., Suvisaari, J., Martin-Santos, R., Torrens, M., Silander, K., Terwilliger, T. D., Wickman, M., Pershagen, G., Lönnqvist, J., Peltonen, L., Estivill, X., D'Amato, M., Kere, J., Alenius, H., & Hovatta, I. (2010). Assessment of the neuropeptide S system in anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, *68*(5), 474–483. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.039>

Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S. V, Ehrlis, A.-C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., Deckert, J. & Domschke, K. (2013). Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical

- hypothesis of panic disorder. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 120(1), 3–29. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0811-1>
- Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R. N., Zebley, B., Oathes, D. J., Etkin, A., Schatzberg, A. F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H. S., Gunning, F. M., Alexopoulos, G. S., Fox, M. D., Pascual-Leone, A., Voss, H. U., Casey, B. J., Dubin, M. J. & Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, 23(1), 28–38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- Ebrahimi, C., Gechter, J., Lueken, U., Schlagenhaut, F., Wittchen, H.-U., Hamm, A. O., Ströhle, A. (2019). Augmenting extinction learning with D-cycloserine reduces return of fear: a randomized, placebo-controlled fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 0:1-8, [https://doi: 10.1038/s41386-019-0552-z](https://doi.org/10.1038/s41386-019-0552-z).
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476–1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
- Farb, D. H., & Ratner, M. H. (2014). Targeting the modulation of neural circuitry for the treatment of anxiety disorders. *Pharmacological Reviews*, 66(4), 1002–1032. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009126>
- Feldker, K., Heitmann, C. Y., Neumeister, P., Tupak, S. V., Schrammen, E., Moeck, R., Zwitterlood, P., Bruchmann, M., & Straube, T. (2017). Transdiagnostic brain responses to disorder-related threat across four psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, 47(4), 730–743. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002634>
- Freire, R. C., Zugliani, M.M., Garcia, R.F. & Nardi, A.E. (2016). Treatment resistant panic disorder: a systematic review. *Expert opinion on Pharmacotherapy*, 17 (2), 159-68. <https://doi: 10.1517/14656566.2016.1109628>
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Avila-Parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 500–508. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.88>
- Furini, C., Myskiw, J., & Izquierdo, I. (2014). The Learning of fear Extinction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 670–683. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.016>

- Gechter J., Liebscher C., Geiger M., Wittmann A., Schlagenhaut F., Lueken U., Wittchen H.-U., Pfleiderer B., Arolt V., Kircher T., Straube B., Deckert J., Weber H., Herrmann M. J., Reif A., Domschke K., Ströhle A. (2019) Association of *NPSR1* gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls. *NeuroImage Clinical*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102029>.
- Gloster, A T, Wittchen, H. U., Einsle, F., Hofler, M., Lang, T., Helbig-Lang, S., Fydrich, T., Fehm, L., Hamm, A. O., Richter, J., Alpers, G. W., Gerlach, A. L., Ströhle, A., Kircher, T., Deckert, J., Zwanzger, P., & Arolt, V. (2009). Mechanism of action in CBT (MAC): methods of a multi-center randomized controlled trial in 369 patients with panic disorder and agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259 Suppl, S155-66. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0065-6>
- Gloster, Andrew T, Wittchen, H.-U., Einsle, F., Lang, T., Helbig-Lang, S., Fydrich, T., Fehm, L., Hamm, A. O., Richter, J., Alpers, G.W., Gerlach, A. L., Ströhle, A., Kircher, T., Deckert, J., Zwanzger, P., Höfler, M., & Arolt, V. (2011). Psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a randomized controlled trial to examine the role of therapist-guided exposure in situ in CBT. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(3), 406–420. <https://doi.org/10.1037/a0023584>
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M., & Coplan, J. D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry*, 157(4), 493–505. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.493>
- Haaker, J., Golkar, A., Hermans, D., & Lonsdorf, T. B. (2014). A review on human reinstatement studies: An overview and methodological challenges. *Learning & Memory*, 21(9), 424–440.
- Hariri, A. R., & Weinberger, D. R. (2003). Imaging genomics. *British Medical Bulletin*, 65(October), 259–270. <https://doi.org/10.1093/bmb/65.1.259>
- Hegerl, U., Hautzinger, M., Mergl, R., Kohnen, R., Schutze, M., Scheunemann, W., Allgaier, A.-K., Coyne, J., & Henkel, V. (2010). Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 31–44. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000224>
- Heitmann, C. Y., Feldker, K., Neumeister, P., Brinkmann, L., Schrammen, E., Zwitserlood, P., &

- Straube, T. (2017). Brain activation to task-irrelevant disorder-related threat in social anxiety disorder: The impact of symptom severity. *NeuroImage: Clinical*, *14*, 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.020>
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(10), 1568–1578. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>
- Heun, R., & Meyer-Lindenberg, A. (2001). Statistische Verfahren in der Analyse von funktionellen MRT-Paradigmen. *Klinische Neuroradiologie*, *11*(2), 67–82. <https://doi.org/10.1007/PL00022536>
- Hillman, B. G., Gupta, S. C., Stairs, D. J., Buonanno, A., & Dravid, S. M. (2011). Behavioral analysis of NR2C knockout mouse reveals deficit in acquisition of conditioned fear and working memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *95*(4), 404–414. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.01.008>
- Hofmann, S. G., & Smits, J. A. J. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(4), 621–632.
- Imai, H., Tajika, A., Chen, P., Pompoli, A., & Furukawa, T. A. (2014). Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011170.pub2.www.cochranelibrary.com>
- Jüngling, K., Seidenbecher, T., Sosulina, L., Lesting, J., Clark, S. D., Okamura, N., Duangdao, D. M., Xu, Y.-L., Reinscheid, R. K., & Pape, H.-C. (2008). Neuropeptide S-mediated control of fear expression and Extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron*, *59*(2), 298–310. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.002>.Neuropeptide
- Kaczurkin, A. N., & Foa, E. B. (2015). Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *17*(3), 337–346.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K. E., Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Context-dependent human Extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(37), 9503–9511. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2021-06.2006>
- Kircher, T., Arolt, V., Jansen, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Kellermann, T., Konrad, C., Lueken,

- U., Gloster, A. T., Gerlach, A. L., Ströhle, A., Wittmann, A., Pfleiderer, B., Wittchen, H.-U., & Straube, B. (2013). Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biological Psychiatry*, *73*(1), 93–101.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.026>
- Klahn, A. L., Klinkenberg, I. A., Lueken, U., Notzon, S., Arolt, V., Pantev, C., Zwanzger, P. & Junghoefer, M. (2017). Commonalities and differences in the neural substrates of threat predictability in panic disorder and specific phobia. *NeuroImage: Clinical*, *14*, 530–537.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.013>
- Klauke, B., Deckert, J., Zwanzger, P., Baumann, C., Arolt, V., Pauli, P., Reif, A., & Domschke, K. (2014). Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G x E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *15*(1), 17–25.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2011.646302>
- Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T., & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation — An ALE meta- analysis and MACM analysis. *Neuroimage*, *87*, 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.001>.
- Lai, C.-H., & Wu, Y.-T. (2013a). Changes in gray matter volume of remitted first-episode, drug-naive, panic disorder patients after 6-week antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(1), 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.013>
- Lai, C.-H., & Wu, Y.-T. (2013b). Changes in regional homogeneity of parieto-temporal regions in panic disorder patients who achieved remission with antidepressant treatment. *Journal of Affective Disorders*, *151*(2), 709–714. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.006>
- Ledgerwood, L., Richardson, R., & Cranney, J. (2003). Effects of D-cycloserine on Extinction of conditioned freezing. *Behavioral Neuroscience*, *117*(2), 341–349.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.2.341>
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Ann. Rev. Neurosci.*, *23*, 155–184.
- Leuchs, L., Schneider, M., & Spormaker, V. I. (2019). *Measuring the conditioned response : A comparison of pupillometry, skin conductance , and startle electromyography.* (February 2018), 1–16. <https://doi.org/10.1111/psyp.13283>
- Liebscher, C., Wittmann, A., Gechter, J., Schlagenhaut, F., Lueken, U., Plag, J., Straube, B.,

- Pfleiderer, B., Fehm, L., Gerlach, A.L., Kircher, T., Fydrich, T., Deckert, J., Wittchen, H.-U., Heinz, A., Arolt, V., Ströhle, A., (2016). Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 431–444. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.004.
- Lissek, S., Glaubitz, B., Uengoer, M., & Tegenthoff, M. (2013). Hippocampal activation during Extinction Learning predicts occurrence of the renewal effect in Extinction Recall. *NeuroImage*, 81, 131–143. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.025
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Drexler, S. M., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., Vervliet, B., Wendt, J., Baas, J. M. P., & Merz, C. J. (2017). Don't fear "fear conditioning": Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, Extinction, and Return of Fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 247–285. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026
- Lonsdorf, T. B., & Merz, C. J. (2017). More than just noise: Inter-individual differences in fear acquisition, Extinction and Return of Fear in humans - Biological, experiential, temperamental factors, and methodological pitfalls. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 703–728. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.007
- Lueken, U., Straube, B., Reinhardt, I., Maslowski, N. I., Wittchen, H.-U., Ströhle, A., Wittmann, A., Pfleiderer, B., Konrad, C., Ewert, A., Uhlmann, C., Arolt, V., Jansen, A. & Kircher, T. (2014). Altered top-down and bottom-up processing of fear conditioning in panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine*, 44(02), 381–394. https://doi.org/10.1017/S0033291713000792
- Lueken, U, Straube, B., Reinhardt, I., Maslowski, N. I., Wittchen, H.-U., Ströhle, A., Wittmann, A., Pfleiderer, B., Konrad, C., Ewert, A., Uhlmann, C., Arolt, V., Jansen, A. & Kircher, T. (2014). Altered top-down and bottom-up processing of fear conditioning in panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine*, 44(2), 381–394. https://doi.org/10.1017/S0033291713000792
- Lueken, Ulrike, Straube, B., Konrad, C., Wittchen, H.-U., Ströhle, A., Wittmann, A., Pfleiderer, B., Uhlmann, C., Arolt, V., Jansen, A., & Kircher, T. (2013). Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *American*

Journal of Psychiatry, (November), 1345–1355.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111484>

Maron, E., & Nutt, D. (2015). Biological predictors of pharmacological therapy in anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17, 305–317.

<https://doi.org/10.1201/b10936-40>

Maron, E., & Nutt, D. (2017). Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19, 147–158.

Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., Monzani, B., Rosenfield, D., Andersson, E., Pérez-Vigil, A., Frumento, P., de Kleine, R. A., Difede, J., Dunlop, B. W., Farrell, L. J., Geller, D., Gerardi, M., Guastella, A. J., Hofmann, S. G., Hendriks, G.-J., Kushner, M. G., Lee, F. S., Lenze, E. J., Levinson, C. A., McConnell, H., Otto, M. W., Plag, J., Pollack, M. H., Ressler, K. J., Rodebaugh, T. L., Rothbaum, B. O., Scheeringa, M. S., Siewert-Siegmund, A., Smits, J. A. J., Storch, E. A., Ströhle, A., Tart, C. D., Tolin, D. F., van Minnen, A., Waters, A. M., Weems, C. F., Wilhelm, S., Wyka, K., Davis, M., & Rück, C. (2017). D-Cycloserine Augmentation of Exposure-Based Cognitive Behavior Therapy for Anxiety, Obsessive-Compulsive, and Posttraumatic Stress Disorders. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 501–510. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3955>

McGuire, J. F., Lewin, A. B., & Storch, E. A. (2014). Enhancing Exposure Therapy for Anxiety Disorders, Obsessive Compulsive Disorder, and Posttraumatic Stress Disorder. *Expert Rev Neurother*, 14(8), 893–910. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear Extinction as a Model for Translational Neuroscience: Ten Years of Progress. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 129–151.

<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>

Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007). A Role for the Human Dorsal Anterior Cingulate Cortex in Fear Expression. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1191–1194. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.032>

Mineka, S., & Oehlberg, K. (2008). The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychologica*, 127, 567–580. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.11.007>

Namkung, H., Kim, S., Sawa, A., & Sciences, B. (2018). The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends in Neurosciences*, 40(4),

200–207. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.002>.The

- Okamura, N., Hashimoto, K., Iyo, M., Shimizu, E., Dempfle, A., Friedel, S., & Reinscheid, R. K. (2007). Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(7), 1444–1448. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.026>
- Pape, H., Jüngling, K., Seidenbecher, T., Lesting, J., & Reinscheid, K. (2010). Neuropeptide S: A transmitter system in the brain regulating fear and anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 58(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.001>.
- Plag, J., Petzold, M. B., Gechter, J., Liebscher, C., & Ströhle, A. (2018). Patients' characteristics and their influence on course of fear during agoraphobic symptom provocation: may SS(N)RI treatment compensate unfavorable individual preconditions? *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(5), 325–335. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1457178>
- Quartermain, D., Mower, J., Rafferty, M. F., Herting, R. L., & Lanthorn, T. H. (1994). Acute but not chronic activation of the NMDA-coupled glycine receptor with D-cycloserine facilitates Learning and retention. *European Journal of Pharmacology*, 257(1–2), 7–12.
- Reinecke, A., Thilo, K., Filippini, N., Croft, A., & Harmer, C. J. (2014). Predicting rapid response to cognitive-behavioural treatment for panic disorder: The role of hippocampus, insula, and dorsolateral prefrontal cortex. *Behaviour Research and Therapy*, 62, 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.07.017>
- Reinscheid, R. K., & Xu, Y. L. (2005). Neuropeptide S and its receptor: A newly orphanized G protein-coupled receptor system. *Neuroscientist*, 11(6), 532–538. <https://doi.org/10.1177/1073858405276405>
- Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Gonçalves, R., Mendlowicz, M. V., Coutinho, E. S. F., & Ventura, P. (2014). Does d-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(7), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093519>
- Schwarzmeier, H., Kleint, N. I., Wittchen, H. U., Strohle, A., Hamm, A. O., & Lueken, U. (2019). Characterizing the nature of emotional-associative Learning deficits in panic disorder: An fMRI study on fear conditioning, Extinction Training and Recall. *European Neuropsychopharmacology*, 29 (2), 306-318 .

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1108>

- Sehlmeyer, C., Schoning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V., & Konrad, C. (2009). Human fear conditioning and Extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS One*, 4(6), e5865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005865>
- Sim, H. B., Kang, E. H., & Yu, B. H. (2010). Changes in cerebral cortex and limbic brain functions after short-term paroxetine treatment in panic disorder: An [18F]FDG-PET pilot study. *Psychiatry Investigation*, 7(3), 215–219. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.3.215>
- Sobanski, T., & Wagner, G. (2017). Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World Journal of Psychiatry*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.5498/wjp.v7.i1.12>
- Streit, F., Haddad, L., Paul, T., Frank, J., Schafer, A., Nikitopoulos, J., Akdeniz, C., Lederbogen, F., Treutlein, J., Witt, S., Meyer-Lindenberg, A., Rietschel, M., Kirsch, P., & Wust, S. (2014). A functional variant in the neuropeptide S receptor 1 gene moderates the influence of urban upbringing on stress processing in the amygdala. *Stress*, 17(4), 352–361. <https://doi.org/10.3109/10253890.2014.921903>
- Trivedi, M. H. (2016). Right patients, right treatment, right time: biosignatures and precision medicine in depression. *World Psychiatry*, 15(3), 237-238. <https://doi.org/10.1002/wps.20362>
- Tupak, S. V., Reif, A., Pauli, P., Dresler, T., Herrmann, M. J., Domschke, K., Jochum, C., Haas, E., Baumann, C., Weber, H., Fallgater, A. J., Deckert, J., & Ehlis, A. C. (2013). Neuropeptide S receptor gene: Fear-specific modulations of prefrontal activation. *NeuroImage*, 66, 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.033>
- van Berckel, B. N., Lipsch, C., Timp, S., Gispen-de Wied, C., Wynne, H., van Ree, J. M., & Kahn, R. S. (1997). Behavioral and neuroendocrine effects of the partial NMDA agonist D-cycloserine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 16(5), 317–324. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00196-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00196-0)
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K.-T., & Davis, M. (2002). Facilitation of Conditioned Fear Extinction by Systemic Administration or Intra-Amygdala Infusions of d-Cycloserine as Assessed with Fear-Potentiated Startle in Rats. *The Journal of Neuroscience*, 22(6), 2343–2351. <https://doi.org/11896173>
- Watanabe, Y., Himi, T., Saito, H., & Abe, K. (1992). Involvement of glycine site associated with

- the NMDA receptor in hippocampal long-term potentiation and acquisition of spatial memory in rats. *Brain Research*, 582(1), 58–64.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wittmann, A, Schlagenhaut, F., Guhn, A., Lueken, U., Gaehlsdorf, C., Stoy, M., Bermpohl, F., Fydrich, T., Pfleiderer, B., Bruhn, H., Gerlach, A. L., Kircher, T., Straube, B., Wittchen, H.-U., Arolt, V., Heinz, A., & Ströhle, A. (2014). Anticipating agoraphobic situations: the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine*, 44(11), 2385–2396. <https://doi.org/10.1017/S0033291713003085>
- Wittmann, A, Schlagenhaut, F., John, T., Guhn, A., Rehbein, H., Siegmund, A., Stoy, M., Held, D., Schulz, I., Fehm, L., Fydrich, T., Heinz, A., Bruhn, H., & Strohle, A. (2011). A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(3), 185–194. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0167-1>
- Wittmann, A., Schlagenhaut, F., Guhn, A., Lueken, U., Elle, M., Stoy, M., Liebscher, C., Bermpohl, F., Fydrich, T., Pfleiderer, B., Bruhn, H., Gerlach, A. L., Straube, B., Wittchen, H.-U., Arolt, V., Heinz, A., Kircher, T., & Ströhle, A. (2018). Effects of cognitive behavioral therapy on neural processing of agoraphobia-specific stimuli in panic disorder and agoraphobia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(6), 350–365.
<https://doi.org/10.1159/000493146>
- Xu, Y. L., Reinscheid, R. K., Huitron-Resendiz, S., Clark, S. D., Wang, Z., Lin, S. H., Brucher, F. A., Zeng, J., Ly, N. K., Henriksen, S. J., Lecea, L. D., & Civelli, O. (2004). Neuropeptide S: A neuropeptide promoting Arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*, 43(4), 487–497. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.005>

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Gechter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der molekulargenetische Einfluss und die neuronale Aktivierung bei phobischen Reizen bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie und Gesunden“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung

Johanna Magdalene Gechter hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

Publikation 1

Gechter J., Liebscher C., Geiger M., Wittmann A., Schlagenhaut F., Lueken U., Wittchen H.-U., Pfeleiderer B., Arolt V., Kircher T., Straube B., Deckert J., Weber H., Herrmann M. J., Reif A., Domschke K., Ströhle A. (2019) Association of *NPSRI* gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls. *NeuroImage Clinical*, 24, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102029.

Beitrag im Einzelnen:

- Hauptverantwortlich für die Konzeption der Studie (in Rücksprache mit Prof. Andreas Ströhle)
- Hauptverantwortlich für die Rekrutierung der Patient*innen und der gesunden Kontrollgruppe im Rahmen der zweiten Förderphase am Standort Berlin
- Durchführung der Studienaufklärungsgespräche und Einholen des Informed Consent
- Durchführung der klinischen und neurofunktionellen Datenerhebung (Erhebung soziodemographischer Daten und Durchführung der klinischen Interviews, der Fragebogendiagnostik, der neuropsychologischen Testung und den fMRT-Messungen (mit Unterstützung von Dr. Carolin Liebscher)
- Hauptverantwortlich für die Dateneingabe
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der klinischen Daten
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der neurofunktionellen Daten (mit Unterstützung und fachlicher Beratung von Dr. André Wittmann und Dr. Florian Schlagenhaut)
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung und Interpretation der Genetikdaten (mit Unterstützung und fachlicher Beratung von Dr. Maximilian Geiger und Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke)
- Hauptverantwortlich für das Verfassen des Manuskripts (inhaltliche und sprachliche Korrekturen durch die Ko-Autorinnen und Ko-Autoren)

- Hauptverantwortlich für die Publikation des Manuskriptes und Überarbeitung des Manuskriptes im Peer-Review Prozess (Einreichung des Manuskripts in Absprache mit Prof. Andreas Ströhle)

Publikation 2

Liebscher, C., Wittmann, A., **Gechter, J.**, Schlagenhaut, F., Lueken, U., Plag, J., Straube, B., Pfeleiderer, B., Fehm, L., Gerlach, A.L., Kircher, T., Fydrich, T., Deckert, J., Wittchen, H.-U., Heinz, A., Arolt, V., Ströhle, A., (2016). Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 431–444. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.004>

Beitrag im Einzelnen:

- Mitverantwortlich für die Rekrutierung der Patient*innen
- Mitverantwortlich für die Durchführung der klinischen und neurofunktionellen Datenerhebung (Erhebung soziodemographischer Daten und Durchführung der klinischen Interviews, der Fragebogendiagnostik, der neuropsychologischen Testung und den fMRT-Messungen)
- Mitverantwortlich für die Dateneingabe
- Mitverantwortlich für das Verfassen des Manuskripts

Publikation 3

Ebrahimi*, C., **Gechter*, J.**, Lueken, U., Schlagenhaut, F., Wittchen, H.-U., Hamm, A. O., Ströhle, A. (2019). Augmenting extinction learning with D-cycloserine reduces return of fear: a randomized, placebo-controlled fMRI study. *Neuropsychopharmacology.* 0:1-8, doi: 10.1038/s41386-019-0552-z

*geteilte Erstautorenschaft

- Hauptverantwortlich für die Konzeption der Studie (in Rücksprache mit Prof. Andreas Ströhle)
- Hauptverantwortlich für die Rekrutierung der Proband*innen

- Hauptverantwortlich für die Durchführung der Studienaufklärungsgespräche und Einholen des Informed Consent (gemeinsam mit Claudia Ebrahimi)
- Hauptverantwortlich für die Durchführung der klinischen und neurofunktionellen Datenerhebung am Standort Berlin (Erhebung soziodemographischer Daten und Durchführung der klinischen Interviews, der Fragebogendiagnostik, der neuropsychologischen Testung und den fMRT-Messungen (gemeinsam mit Claudia Ebrahimi)
- Hauptverantwortlich für die Dateneingabe
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der klinischen Daten (gemeinsam mit Claudia Ebrahimi)
- Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der neurofunktionellen Daten (gemeinsam mit Claudia Ebrahimi und Unterstützung von Prof. Dr. Ulrike Lüken)
- Hauptverantwortlich für das Verfassen des Manuskripts (gemeinsam mit Claudia Ebrahimi)
- Hauptverantwortlich für die Publikation des Manuskripts und Überarbeitung des Manuskriptes im Peer-Review Prozess (gemeinsam mit Claudia Ebrahimi, Einreichung des Manuskripts in Absprache mit Prof. Andreas Ströhle)

Prof. Dr. med. Andreas Ströhle (betreuender Hochschullehrer)

Johanna Magdalene Gechter

9. Ausgewählte Publikationen

Publikation 1: Association of *NPSR1* gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls.

Gechter J., Liebscher C., Geiger M., Wittmann A., Schlagenhaut F., Lueken U., Wittchen H.-U., Pfeleiderer B., Arolt V., Kircher T., Straube B., Deckert J., Weber H., Herrmann M. J., Reif A., Domschke K., Ströhle A. (2019). *NeuroImage Clinical*, 24, 102029.

doi: 10.1016/j.nicl.2019.102029.

Impact Factor 2018: 3,943

Publikation 2: Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia.

Liebscher, C., Wittmann, A., **Gechter, J.**, Schlagenhaut, F., Lueken, U., Plag, J., Straube, B., Pfeleiderer, B., Fehm, L., Gerlach, A.L., Kircher, T., Fydrich, T., Deckert, J., Wittchen, H.-U., Heinz, A., Arolt, V., Ströhle, A., (2016). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 431–444.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.004>

Impact Factor 2018: 4,468

Publikation 3: Augmenting extinction learning with D-cycloserine reduces return of fear: a randomized, placebo-controlled fMRI study.

Ebrahimi*, C., **Gechter***, J., Lueken, U., Schlagenhaut, F., Wittchen, H.-U., Hamm, A. O., Ströhle, A. (2019). *Neuropsychopharmacology*. 0:1-8,

doi: 10.1038/s41386-019-0552-z

*geteilte Erstautorenschaft

Impact Factor 2018: 7,160

10. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation 1: Association of *NPSR1* gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls.

Gechter J., Liebscher C., Geiger M., Wittmann A., Schlagenhaut F., Lueken U., Wittchen H.-U., Pfeleiderer B., Arolt V., Kircher T., Straube B., Deckert J., Weber H., Herrmann M. J., Reif A., Domschke K., Ströhle A. (2019). *NeuroImage Clinical*, 24, 102029.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102029>

11. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation 2: Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia.

Liebscher, C., Wittmann, A., **Gechter, J.**, Schlagenhaut, F., Lueken, U., Plag, J., Straube, B., Pfeleiderer, B., Fehm, L., Gerlach, A.L., Kircher, T., Fydrich, T., Deckert, J., Wittchen, H.-U., Heinz, A., Arolt, V., Ströhle, A., (2016). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 431–444.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.004>

12. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Publikation 3: Augmenting extinction learning with D-cycloserine reduces return of fear: a randomized, placebo-controlled fMRI study.

Ebrahimi*, C., **Gechter***, J., Lueken, U., Schlagenhaut, F., Wittchen, H.-U., Hamm, A. O., Ströhle, A. (2019). *Neuropsychopharmacology*. 0:1-8, doi: 10.1038/s41386-019-0552-z

*geteilte Erstautorenschaft

<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0552-z>

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Komplette Publikationsliste

Gechter J., Liebscher C., Geiger M., Wittmann A., Schlagenhaut F., Lueken U., Wittchen H.-U., Pfleiderer B., Arolt V., Kircher T., Straube B., Deckert J., Weber H., Herrmann M. J., Reif A., Domschke K., Ströhle A. (2019) Association of *NPSRI* gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls. *NeuroImage Clinical*, 24, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102029.

Ebrahimi*, C., **Gechter***, J., Lueken, U., Schlagenhaut, F., Wittchen, H.-U., Hamm, A. O., Ströhle, A. (2019). Augmenting extinction learning with D-cycloserine reduces return of fear: a randomized, placebo-controlled fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 0:1-8, doi: 10.1038/s41386-019-0552-z.

*geteilte Erstautorenschaft

Plag, J., Petzold, M. B., **Gechter, J.**, Liebscher, C., Ströhle, A. (2018). Patients' characteristics and their influence on course of fear during agoraphobic symptom provocation: may SS(N)RI treatment compensate unfavorable individual preconditions?. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72 (5), 325-335. doi.org/10.1080/08039488.2018.1457178.

Liebscher, C., Wittmann, A., **Gechter, J.**, Schlagenhaut, F., Lueken, U., Plag, J., Straube, B., Pfleiderer, B., Fehm, L., Gerlach, A.L., Kircher, T., Fydrich, T., Deckert, J., Wittchen, H.-U., Heinz, A., Arolt, V., Ströhle, A., (2016). Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 26, 431–444. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.004.

15. Danksagung

Viele Menschen haben mich auf dem Weg meiner wissenschaftlichen Arbeit und meiner Promotion begleitet und dazu beigetragen, dass diese Dissertationsschrift jetzt finalisiert werden konnte. Ich möchte einigen an dieser Stelle meinen besonderen Dank für ihre Unterstützung aussprechen.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Andreas Ströhle, danken. Er hat mir im Laufe der Jahre mit Rat und Tat zur Seite gestanden, von der Planung der Studien über deren Realisierung und der Publikation. Er hat immer in meine Kompetenz vertraut und mir eigenverantwortliches Arbeiten ermöglicht, dies hat meine Entwicklung als Wissenschaftlerin vorangetrieben.

Ein besonderer Dank gilt meiner wunderbaren Freundin und Kollegin, Dr. Carolin Liebscher, mit der ich gemeinsam alle Fortschritte unserer eng verknüpften Forschungsprojekte erleben durfte, und die mich immer moralisch und fachlich unterstützt hat.

Ich möchte Dr. André Wittmann und Prof. Dr. Florian Schlagenhaut danken, dass sie mich mit der Welt des Neuroimaging bekannt gemacht und mir die wichtigen Grundkenntnisse der fMRT-Datenauswertung vermittelt haben.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Claudia Ebrahimi für die gemeinsame Zusammenarbeit im Rahmen unserer geteilten Erstautorenschaft. Der fachliche und konstruktive Austausch sowie die vielen Gespräche auf wissenschaftlicher und privater Ebene auf dem langen Weg hin zur Publikation dieser Studie habe ich immer als Bereicherung empfunden.

Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke und Dr. Maximilian Geiger danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Genetikdaten und deren Einordnung in der Forschungskontext.

Ein besonderes Dankeschön gilt allen Ko-Autorinnen und Ko-Autoren, insbesondere Prof. Dr. Ulrike Lüken, die mit ihrer Arbeit an den verschiedenen Studienzentren als auch mit ihren konstruktiven Vorschlägen und Anmerkungen während der Manuskripterstellung zu diesen Publikationen beigetragen haben.

Ich danke der besten Arbeitsgruppe der Welt, der AG für Angsterkrankungen, für das freundschaftliche Miteinander und die fachliche Unterstützung, zu nennen sind hier besonders Dr. Sophie Bischoff, Dr. Jens Plag, Dr. Sarah Schumacher, Lena Pyrkosch, Jennifer Mumm, Isabel Alt, Mira Tschorn, Dr. Katharina Gaudlitz und Katja Beer.

Für die finanzielle Förderung meines Promotionsprojektes danke ich der Elsa-Neumann Stiftung des Landes Berlin.

An dieser Stelle möchte ich die Patient*innen und Proband*innen für ihre Teilnahme an den Forschungsstudien würdigen, besonders Erstere haben sich zum Wohle der Forschung ihren Ängsten gestellt und alle investierten nicht unerhebliche Freizeit.

Patrick Ugol danke ich für die kritische Prüfung meines Englischs und Amin Fantazi für die Korrektur der Zusammenfassung. Meiner langjährigen Freundin Ina Rohde bin ich dankbar für ihre Hilfe bei der Korrektur der Dissertation und für ihre Fähigkeit mich aufzubauen.

Tiefer Dank gilt meinen Eltern, Dr. Marianne Gechter und Dr. Michael Gechter, die immer in meine Fähigkeiten vertraut, mich unterstützt und mir die Wichtigkeit von Frauen in der Wissenschaft vermittelt haben. Ich möchte meiner gesamten Familie und meinen Freunden danken, die mir während der Promotion den Rücken gestärkt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, Dr. Matthias Toplak, der mich in allen Phasen der Promotion bedingungslos unterstützte. Sein Glaube an mich und diese Arbeit war eine inspirierende und motivierende Kraft, tusen tack!