

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für

Psychiatrie und Psychotherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt -

Kontrollierte und automatische Informationsverarbeitung
bedrohungsrelevanter Reize bei Patienten mit einer Panikstörung:
Eine funktionelle 3Tesla MRT Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Braun, Miriam

aus Stuttgart

2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. J. Walden

Tag der mündlichen Prüfung: 21.08.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt-
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt
Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. J. Walden

ZUSAMMENFASSUNG

Kontrollierte und automatische Informationsverarbeitung bedrohungsrelevanter Reize bei Patienten mit einer Panikstörung: Eine funktionelle 3 Tesla MRT Studie

Braun, Miriam

In der Diskussion um die Ätiologie der Panikstörung wird u.a. ein dysfunktionales kortikales und subkortikales Angstnetzwerk postuliert, das durch eine Hyperreagibilität bzw. Hypersensitivität auf bedrohungsrelevante Reize zu verstärkten Angstsymptomen führt. Auf neuronaler Ebene zeigen sich höhere Aktivierungen der cerebralen Strukturen des Angstnetzwerkes, so wird u.a. eine stärkere Aktivierung der Amygdala angenommen. Da in der Verarbeitung bedrohungsrelevanter Stimuli die frühe automatische Informationsverarbeitung eine große Rolle spielt, geht man davon aus, dass die Störungen der Informationsverarbeitung bereits in dieser Phase auftreten. Mit der funktionellen MRT ist - wenn auch indirekt- die in - vivo Darstellung der neuronalen Aktivität während der Präsentation emotionaler Stimuli möglich geworden.

In der vorliegenden funktionellen MRT Studie wurden jeweils 20 Patienten mit einer Panikstörung und 20 gesunden Probanden maskierte und unmaskierte ängstliche, wütende, freudige und neutrale Gesichter im Blockdesign präsentiert. Aktivierungen der Amygdala, des anterioren Cingulum und Bereichen des lateralen und orbitofrontalen Kortex wurden anhand einer ROI Analyse quantifiziert und zwischen den Gruppen verglichen. Klinische Parameter zum Untersuchungszeitpunkt wurden mit standardisierten Messinstrumenten erfasst.

Als Hauptbefund ergab sich eine stärkere Aktivierung des anterioren Cingulums bei maskierten und unmaskierten bedrohungsrelevanten Stimuli in der Patientengruppe im Vergleich zu Normprobanden. Die Aktivierungen in der Amygdala unterschieden sich nicht. Es fanden sich kein Anhalt für einen signifikanten Einfluss der Medikation oder der Komorbidität. Allerdings ergab sich eine negative Korrelation innerhalb der Patientengruppe zwischen der aktuellen Angst- und Depressionssymptomatik und der linken Amygdalaaktivierung bei unmaskierten ängstlichen, im Vergleich zu neutralen, Gesichtern. Interessanterweise korrelierte die aktuelle Angst- und Depressionssymptomatik außerdem positiv mit der beidseitigen Amygdalaaktivierung auf unmaskierte neutrale Gesichter.

Unsere Ergebnisse einer erhöhten Aktivierung des anterioren Cingulums auf bedrohungsrelevante Stimuli könnten im Sinne einer verstärkten „top-down“ Regulation der Panikpatienten auch in der automatischen Informationsverarbeitung interpretiert werden. Eine stärkere Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter in Abhängigkeit von der aktuellen Ängstlichkeit wurde bereits bei gesunden Probanden beschrieben.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.08.2009

1	Inhaltsverzeichnis	
1.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	3
1.2	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung	5
2.1	Panikstörung	5
2.1.1	Epidemiologie	5
2.1.2	Definition und Symptomatik	5
2.1.3	Genetik der Panikstörung	7
2.1.4	Neurobiologie der Angst	8
2.1.5	Psychologische Modelle der Panikstörung	13
2.1.6	Komorbidität der Panikstörung	13
2.1.7	Therapie der Panikstörung	14
2.2	Funktionelle Bildgebung	15
2.2.1	Grundlagen	15
2.2.2	Stimuluspräsentation	16
2.2.3	Datenauswertung	17
2.3	Vorbefunde in der funktionellen Bildgebung	17
2.3.1	Bildgebungsarbeiten zu Erkrankungen des Angstspektrums	18
2.3.2	Studien zur Befindlichkeit und neuronalen Verarbeitung emotionaler Stimuli	20
2.3.3	Vorarbeiten zu subliminalen Stimuli	21
2.4	Fragestellung und Hypothesen	22
3	Studiendesign	24
3.1	Patientengruppe	24
3.2	Normprobanden	24
3.3	Psychopathologische Messinstrumente	25
3.3.1	Differentielle Affekt - Skala	25
3.3.2	Hamilton - Angst - Skala	25
3.3.3	Hamilton - Depressions – Skala	26
3.3.4	Body Sensations Questionnaire	26
3.3.5	Agoraphobic Cognitions Questionnaire	27
3.3.6	State - Trait - Angstinventar	27
3.4	Funktionelle Magnetresonanztomografie	28
3.4.1	Paradigmen	28

	3.4.2 Datenakquisition	30
	3.4.3 Datenanalyse und statistische Auswertung	30
	3.5 Ablauf der Untersuchung	32
4	Ergebnisse	33
	4.1 Rekrutierung	33
	4.1.1 Patientengruppe	33
	4.1.2 Normprobanden	33
	4.2 Ergebnisse der klinischen Datenerhebung	34
	4.2.1 Hamilton Skalen: Angst und Depression	34
	4.2.2 Body Sensations Questionnaire	34
	4.2.3 Agoraphobic Cognitions Questionnaire	34
	4.2.4 State - Trait - Angstinventar	34
	4.2.5 Differentielle Affekt - Skala	35
	4.3 Funktionelle MRT: Auswertung der ROI - Aktivierungsdaten	36
	4.3.1 Amygdala	36
	4.3.2 Anteriores Cingulum	37
	4.3.3 Medialer orbitofrontaler Kortex	38
	4.3.4 Lateraler orbitofrontaler Kortex	39
	4.3.5 Dorsolateraler präfrontaler Kortex	39
	4.4 Korrelationen	42
5	Diskussion	45
6	Zusammenfassung	51
7	Tabellen der erhobenen Daten	53
8	Literaturverzeichnis	62
9	Danksagung	72
10	Lebenslauf	73

1.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Funktionelle Neuroanatomie der Angst	9
Abb. 2: Auslösung von Angstreaktionen	10
Abb. 3: Wütender, freudiger, ängstlicher und neutraler Gesichtsausdruck	29
Abb. 4: Graphische Darstellung der aktuellen Befindlichkeit (DAS) der Patienten und Normprobanden während der fMRT Untersuchung	36
Abb. 5: Amygdalaaktivierung bei der Präsentation von emotionalen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Gesichtern	37
Abb. 6: Aktivierung des anterioren Cingulums bei der Präsentation von emotionalen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Gesichtern	38
Abb. 7: Korrelationen zwischen aktueller Angst und Depressivität (HAMA, HAMD) und der Aktivierung der linken und rechten Amygdala	42
Abb. 8: Korrelationen zwischen aktueller Angst und Depressivität (HAMA, HAMD) und der Aktivierung der linken Amygdala auf ängstliche Gesichter	43
Abb. 9: Korrelationen zwischen STAI Gesamtscore und der linken Amygdalaaktivierung auf wütende und ängstliche Gesichter	43
Tab. 1: Psychische Symptome der Panikstörung	6
Tab. 2: Körperliche Symptome der Panikstörung	6
Tab. 3: Definition der Panikstörung nach ICD- 10 und DSM IV	7
Tab. 4: Vergleich der aktuellen Befindlichkeit (DAS) der Patienten und Normprobanden während der fMRT Untersuchung	35
Tab. 5: Aktivierung des präfrontalen Kortex bei der Präsentation von emotionalen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Gesichtern	40
Tab. 6: Klinische Daten und psychopathologische Messinstrumente der Patientengruppe	53
Tab. 7: ROI - Aktivierungen aller Bedingungen für die Patientengruppe und die Normprobanden	53

1.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACQ	Agoraphobic Cognitions Questionnaire
BOLD	blood oxygenation level dependent
BSQ	Body Sensations Questionnaire
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
DAS	Differentielle Affekt - Skala
EEG	Elektroenzephalografie
et al.	et alii
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
ggf.	gegebenenfalls
GLM	general linear model
HAMA	Hamilton - Angst - Skala
HAMD	Hamilton - Depressions - Skala
Hrsg.	Herausgeber
Kap.	Kapitel
MRT	Magnetresonanztomografie
OFC	orbitofrontaler Kortex
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
STAI	State - Trait - Angstinventar
Tab.	Tabelle
TZA	trizyklische Antidepressiva
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

2 Einleitung

2.1 Panikstörung

2.1.1 Epidemiologie

Die Panikstörung ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Die Lebenszeitprävalenz der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie beträgt nach der Münchener Follow-up-Studie 2,4%, und die der Agoraphobie ohne Panikstörung 5,7% (Wittchen et al., 1992). Die Panikstörung ist gleichmäßig über alle Gesellschaftsschichten verteilt und es wird multikulturell von ihrem Auftreten berichtet (Klerman et al., 1993). Eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie ist in 69% bei Frauen und in 31% bei Männern zu finden. Das mittlere Alter bei Beginn der Panikstörung liegt bei 28,9 Jahren, das der Agoraphobie im Schnitt 6 Monate höher, die maximale Ausprägung wird um das 36. Lebensjahr erreicht (Bandelow et al., 1996a).

2.1.2 Definition und Symptomatik

Die Panikstörung gehört zu der Gruppe der Angststörungen. Sie kann mit oder ohne Agoraphobie auftreten. Bei der Erkrankung stehen Panikattacken im Mittelpunkt. Antizipatorische Angst und ein Vermeidungsverhalten, das aus der Agoraphobie resultieren kann, führen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen. Die Patienten selbst erleben die Symptome als Ausdruck einer lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankung, sodass Notaufnahmen in somatischen Krankenhäusern häufig sind.

Panikattacken sind einzelne Episoden von durchschnittlich circa 30-45 Minuten, in denen rasch anflutende psychische und körperliche Symptome (Tabellen 1 und 2) auftreten (de Beurs et al., 1994). Sie werden weder durch bestimmte Situationen ausgelöst, noch sind sie auf vorhersehbare oder bekannte Situationen beschränkt. Die Anfälle treten plötzlich, grundlos und in Momenten, in denen objektiv betrachtet kein Anlass zur Angst besteht, auf. Die Häufigkeit, mit der die Attacken auftreten, variiert von einmal im Jahr bis zu mehrmals täglich. Die Symptome einer Panikattacke sind nicht spezifisch. Sie können ebenso bei körperlicher Anstrengung, realen

Angstsituationen und somatischen Erkrankungen auftreten. Deshalb muss eine mögliche somatische Ursache ausgeschlossen werden.

Tabelle 1 und 2: Psychische und körperliche Symptome der Panikstörung (modifiziert nach Gastpar et al., 2003)

Psychische Symptome		Körperliche Symptome	
Angstsymptome	Derealisation	Kardiovaskulär	Schmerzen und Engegefühl in der Brust
<i>Gefühl stärkster Angst</i>	Depersonalisation		beschleunigte Herzfrequenz
<i>Todesangst</i>		Respiratorisch	Dyspnoe
<i>Angst, die Kontrolle zu verlieren</i>			Kurzatmigkeit
<i>Angst, verrückt zu werden</i>		Gastrointestinal	Übelkeit
			Durchfall
			Schluckbeschwerden
		Neurologisch	Schwindel
			Zittern
			Ohnmachtsgefühl
			Parästhesien
		Andere Symptome	Schweißausbruch
			Hitzewallungen
			Kälteschauer

Nach der ICD-10 (WHO, 1994) ist die Panikstörung (F41.0) wie folgt definiert: *Nicht auf eine spezifische Situation oder ein Objekt bezogene Panikattacken treten wiederholt und spontan auf. Sie dürfen weder mit besonderer Anstrengung noch mit real gefährlichen Situationen im Zusammenhang stehen.*

Eine Panikattacke hat wiederum vier Merkmale zu erfüllen: Sie muss eine einzelne Episode starker Angst sein und abrupt beginnen. Die Symptomatik soll innerhalb weniger Minuten ihren Höhepunkt erreichen und gleichzeitig mindestens einige Minuten anhalten. Außerdem müssen mindestens vier Symptome (vgl. Tab.1 und 2) vorliegen. Panikattacken dürfen nicht die Folge einer körperlichen Erkrankung oder einer anderen psychischen Störung sein.

Agoraphobie (F40.0) ist in der ICD-10 folgendermaßen festgelegt: *Intensive und anhaltende Angst vor bzw. Vermeidung von öffentlichen Plätzen oder Situationen, bei denen im Falle einer Panikattacke ein Entkommen oder Hilfe von außen nur schwer möglich wäre.*

Während einer Situation, in der die Person in Panik gerät, müssen wenigstens einmal mindestens zwei der Panikattackensymptome gleichzeitig aufgetreten sein. Des Weiteren muss eine deutliche emotionale Belastung durch die Angst oder das Vermeidungsverhalten vorliegen. Zur gleichen Zeit können die Betroffenen einsehen, dass sowohl ihre Angst als auch ihr Verhalten unbegründet und übertrieben stark sind.

Wie auch bei der Panikstörung müssen andere mögliche Ursachen sorgfältig ausgeschlossen werden.

Tabelle 3: Definition der Panikstörung und Agoraphobie nach ICD- 10 und DSM IV

Definition nach ICD-10	Definition nach DSM IV
Agoraphobie ohne Panikstörung F40.00	Panikstörung ohne Agoraphobie 300.01
Agoraphobie mit Panikstörung F40.01	Panikstörung mit Agoraphobie 300.21
Panikstörung F41.00	Agoraphobie ohne Panikstörung 300.22

2.1.3 Genetik der Panikstörung

Es besteht Konsens darüber, dass genetische Faktoren eine bedeutsame Rolle in der Entstehung von Panikerkrankungen spielen. Familienstudien haben gezeigt, dass Verwandte ersten Grades von Patienten mit einer Panikstörung ein signifikant höheres Risiko (7,7-20,5%) haben, an einer Panikstörung zu erkranken als gesunde Kontrollpersonen (0,4-2,4%) (Maier et al., 1993).

In Zwillingsstudien lag die Konkordanzrate für die Panikstörung bei eineiigen Zwillingen 2- bis 3-fach höher als bei zweieiigen Zwillingen der Kontrollstichprobe (Hettema et al., 2001). Hier ergaben außerdem Varianzanalysen einen Anteil genetischer Faktoren von bis zu 48% in der Entwicklung der Panikstörung bei eineiigen Zwillingen, sodass von einem signifikanten Einfluss genetischer Faktoren auf die Vulnerabilität für eine Panikstörung ausgegangen werden kann. Da allerdings kein Mendelsches Vererbungsmuster erkannt wird, vermutet man, dass mehrere Gene an der Ausprägung des Merkmals der Panikstörung beteiligt sind, oder dass ein komplexes Vererbungsmuster mit Interaktionen zwischen verschiedenen Genen mit inkompletter Penetranz und Umweltfaktoren vorliegt (Deckert & Domschke, 2003).

Auf molekularer Ebene konnten Assoziationen von Kandidatengenen mit der Panikstörung gefunden werden. Kandidatengene sind Genfrequenzen, deren Proteine vermutlich an der Pathogenese einer Erkrankung, in diesem Fall der Panikstörung, beteiligt sind. Assoziationen mit der Panikstörung, die in unabhängigen Stichproben repliziert wurden, liegen für die aktivierten Promotorvarianten des Gens der *Monoamino-*

xidase A (Deckert et al., 1999), für den Aminosäurepolymorphismus des Gens der *Catechol-O-Methyltransferase* (Deckert et al., 2001) und die längeren Promotorvarianten des Gens des *Cholezystokinin-Rezeptors B* (Hösing et al., 2002) vor. Interessanterweise konnten die beiden zuerst genannten Assoziationen nur bei Frauen nachgewiesen werden.

2.1.4 Neurobiologie der Angst

Angst ist eine natürliche Reaktion auf bedrohliche Reize. Insbesondere aufgrund tierexperimenteller Studien konnten spezifische Gehirnareale identifiziert werden, die an der Wahrnehmung und Verarbeitung angstauslösender Reize beteiligt sind. Angst-erkrankungen sind durch die Dysfunktion eines grundsätzlich lebenserhaltenden Systems zu erklären. In den letzten Jahren konnten mit Hilfe experimentallpsychologischer, physiologischer und bildgebender Verfahren die neuronalen Grundlagen der Emotionsverarbeitung, und damit auch der Angst, zunehmend weiter differenziert werden.

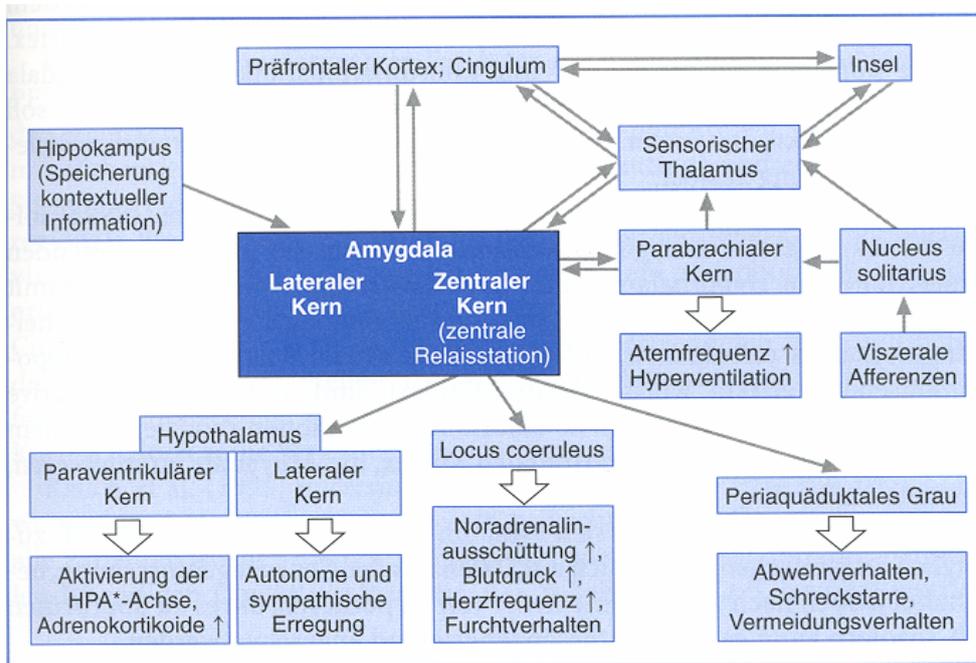
Drei der aktuellen Modelle neurophysiologischer Grundlagen der Emotionsverarbeitung, insbesondere der Angst, werden im Folgenden dargestellt:

LeDoux (1996) nimmt an, dass in der Emotionsverarbeitung der emotionale Anteil von Wahrnehmungen sehr früh bzw. schnell auf einer wahrscheinlich subkortikalen Verschaltungsebene verarbeitet wird. In seinem Modell nimmt die Amygdala eine Schlüsselfunktion ein. Erreicht ein Signal über den Thalamus die Amygdala, kommt es zu einer sehr raschen Valenzbeurteilung und physiologischen Erstreaktion und erst dann zur weiteren kortikalen Verarbeitung der Information (vgl. Abbildung 1). Die subkortikale Verarbeitung eines Stimulus geschieht in diesem Modell bevor z.B. dessen Bedrohlichkeit bewusst wahrgenommen wird. In diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die rasche physiologische Reaktion (z.B. Erhöhung der Vigilanz, Einleitung einer Flucht- bzw. Angriffsreaktion) eine wichtige Grundlage des Überlebens und somit in den frühen limbischen Strukturen fest verankert ist. Erst im zweiten Schritt wird dann über Verbindungen zum Neokortex, insbesondere den frontalen Hirnarealen, die aktuelle Bedrohlichkeit bewusst verarbeitet und ggf. relativiert, sodass ein situationsgerechtes Verhalten eingeleitet werden kann. Die Interaktion zwischen kognitivem und emotionalem Netzwerk erfolgt im Rahmen der reziproken Verschaltung von Amygdala und Hippokampus mit primären, sekundären und assoziativen Arealen

des Neokortex und der Basalganglien. Nach LeDoux trägt die Amygdala außerdem maßgeblich zum Erlernen von Angstreaktionen bei, das heißt, sie ist für die Bildung der Assoziation von angstrelevanten Reizen mit spezifischen Verhaltensprogrammen von großer Bedeutung.

Abbildung 1: Funktionelle Neuroanatomie der Angst

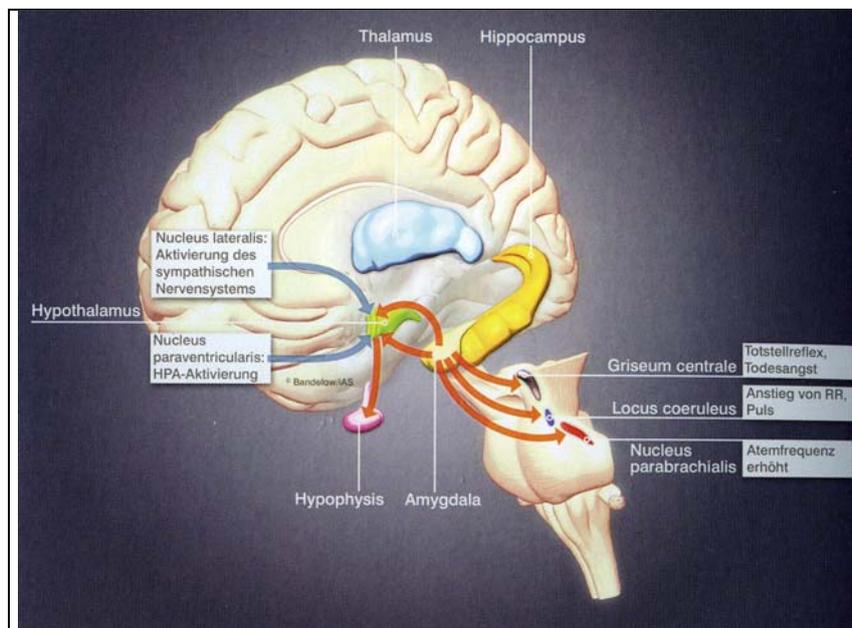
aus: *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen*, H. Förstl (Hrsg.), Springer 2002



Ein weiteres Modell, das überwiegend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien beruht, liefert Rolls (1999, 2000). Danach werden Emotionen durch emotionale Verstärker im Sinne von Bestrafung und Belohnung hervorgerufen. Die Reaktionen des Einzelnen beruhen auf der mit der Reizdarbietung assoziierten Emotion. Das Modell geht von einem Zwei-Achsen-Schema aus, wobei eine Achse die Darbietung, die andere dagegen das Ausbleiben von Belohnung oder Bestrafung repräsentiert. Bei der Bewertung der positiven bzw. negativen Stimuli kommt es zu einer Interaktion von Hirnarealen, unter anderem der Amygdala sowie des orbitofrontalen Kortex. Nach Rolls ist die Amygdala maßgeblich an der Assoziationsentwicklung von Stimulus-Belohnung und Stimulus-Bestrafung und damit an der Lernleistung beteiligt. Sie ist dafür verantwortlich, dass nach nur sehr wenigen sowohl positiven als auch negativen Reiz-

darbietungen, der Belohnungs- bzw. Bestrafungswert eines Reizes steigt. Ist aber erst eine Assoziation geknüpft, so ändert sich die Aktivierung der Amygdala auch dann nicht, wenn der Reiz von einer Belohnung in eine Bestrafung bzw. von einer Bestrafung in eine Belohnung geändert wird. Eine Um- bzw. Neubewertung findet nach Rolls im orbitofrontalen Kortex statt, da dieser auf eine Veränderung der Assoziationen sehr schnell reagiert. Dieser Bereich wird daher als das emotionale Arbeitsgedächtnis angesehen. Die neuronalen Verschaltungen der Amygdala (siehe Abbildung 1) sind auch in diesem Modell für die motorischen und autonomen Reaktionen von Bedeutung.

Abbildung 2: Auslösung von Angstreaktionen, aus: Panik und Agoraphobie, Bandelow, Springer (2001)



Das Modell von Davidson geht von einem Rückzugs- und Annäherungssystem aus (Davidson et al., 2000). Das heißt, positive Reize führen zu einem Annäherungsverhalten, während auf negative Reize Rückzugstendenzen folgen. Davidson konnte zeigen, dass hierbei der präfrontale Kortex mit seinen orbitofrontalen und dorso-lateralen Anteilen eine zentrale Position einnimmt. Weiterhin geht Davidson insbesondere aufgrund von EEG- und MEG-Studien von einer ausgeprägten Lateralisierung negativer bzw. positiver Emotionen aus, u.a. führen Ekel- und Angstreize zu einer ver-

stärkten Rechtslateralisierung präfrontaler und anteriorer temporaler Aktivität, bei positiven Emotionen dagegen verschiebt sich die Asymmetrie zur linken Hemisphäre. In dieser Funktionsasymmetrie vermutet Davidson die individuellen Unterschiede in der Emotionalität. Dabei zählen der rechte Frontallappen, der rechte Temporalpol und die Amygdala zu einem neuronalen System, das an der Entstehung von überwiegend negativen, mit Vermeidungsverhalten assoziierten Emotionen beteiligt ist, während unter anderem der linke Frontallappen und die Basalganglien in der Entstehung positiver Emotionen eine entscheidende Rolle spielen.

Gemeinsam ist allen drei skizzierten Emotionsmodellen die Bedeutung der Interaktion subkortikaler und kortikaler Hirnareale für die Verarbeitung von Angstreizen.

Die Amygdala, auch Corpus amygdaloideum oder Mandelkern genannt, liegt im Temporallappen direkt dem Hippokampus an. Ihre Efferenzen haben ihren Ursprung vorwiegend im Nucleus centralis der Amygdala:

- Über die Verbindung zu *temporalen und okzipitalen visuellen Arealen*, deren Aktivität beeinflusst werden kann, kommt es zu einer Sensitivierung für bedrohliche Reize (Lane et al., 1997b).

- Vigilanz und Aufmerksamkeitsprozesse werden mit Hilfe der neuronalen Bahnen zum *Hirnstamm* moduliert (Davis 2000).

- Die Projektionen zum *ventralen Striatum und Nucleus accumbens* setzen motorische Abläufe, wie Vermeidungs- und Fluchtverhalten, in Gang, während die Projektion zum *Nervus trigeminus* die mimische Angstreaktion steuert.

- Bahnen zum *Hypothalamus*, zur *Medulla oblongata* und zu einigen *Hirnstammkernen* (vgl. Schema) sind für die autonomen und endokrinen Angstreaktionen, wie Erhöhung der Herzfrequenz und Blutdruck, Ausschüttung von Kortikosteroiden und gesteigerte gastrointestinale Aktivität von großer Bedeutung (Morris et al., 1998).

- Die Efferenzen zum *orbitofrontalen Kortex, anterioren Cingulum und insulären Kortex* spielen bei der kortikalen Verarbeitung affektiver Reize eine Schlüsselrolle.

Zusammenfassend lassen die bisherigen Untersuchungen eine wesentliche Bedeutung der Amygdala in der frühen Emotionsbewertung und -bearbeitung erkennen, wobei sowohl die Efferenzen zu kortikalen Strukturen als auch die Verbindungen zum Hirnstamm auf eine Beteiligung der Amygdala bei der kontrollierten und bei der automatischen Informationsverarbeitung hinweisen.

Der orbitofrontale Kortex (OFC) beinhaltet den sekundären und tertiären olfaktorischen und den gustatorischen Kortex. In dieses Gebiet münden Afferenzen von der Amygdala, dem primären olfaktorischen und somatosensorischen Kortex, dem

Thalamus und von auditorischen sowie visuellen temporalen Arealen. Efferenzen führen zur Amygdala und zum Hypothalamus. Zusammen mit dem dorsolateralen Kortex stellt der OFC ein Emotions-Motivations-System dar, das linkshemisphärisch hauptsächlich mit Angst und Ekel assoziierte Emotionen verarbeitet (Davidson et al., 2000). Über die Efferenzen des OFC zur Amygdala und zum Hypothalamus wird zwischen kognitiven Vorstellungen und körperlichen Zustandsänderungen vermittelt (Damasio, 1999).

Das anteriore Cingulum wird in einen rostral gelegenen affektiven und einen dorsalen kognitiven Teil unterteilt. Der affektive Teil ist mit der Amygdala, dem OFC, dem Nucleus accumbens, dem lateralen Hypothalamus, der anterioren Insel und einigen Hirnstammkernen verschaltet. Über diese Verbindungen werden autonome und viszerale Reaktionen auf affektive Reize und der Emotionsausdruck reguliert. Der kognitive Teil des anterioren Cingulums ist mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem parietalen Kortex, dem posterioren Cingulum und den motorischen Arealen verbunden und somit für die visuelle Aufmerksamkeit und eine angemessene Reaktionsselektion bedeutend. Devinsky et al. (1995) sehen in dem anterioren Cingulum eine Verbindung zwischen Emotion und Aufmerksamkeit. Für Thayer und Lane (2000) findet in diesem Bereich die Integration von viszeralen, affektiven und attentionalen Informationen statt, die für die Anpassungsfähigkeit von Individuen eine Rolle spielen. Davidson et al. (2002) beschreiben das anteriore Cingulum als Bereich, der die Emotionalität moduliert und eingehende Reize mit dem aktuellen Zustand des Organismus abgleicht, um dementsprechend emotionsrelevante kortikale und subkortikale Gebiete zu aktivieren.

Die Insula oder auch Inselrinde ist ein eingesenkter Teil der Großhirnrinde. Sie wird von den Opercula des Stirn-, Scheitel- und Schläfenlappens bedeckt. In der pränatalen Entwicklung bleibt dieser Lappen zurück und wird von den Rindenteilen Operculum frontale, Operculum frontoparietale, Operculum temporale überdeckt und liegt in der Tiefe der Fossa lateralis cerebri (Sulcus lateralis). Die Insula erhält Afferenzen vom orbitofrontalen Kortex, vom anterioren Cingulum, von den parietalen somatosensorischen Arealen, den auditorischen Arealen des Temporallappens, von der Amygdala, dem Thalamus und dem Nucleus basalis. Die Efferenzen verlaufen zurück zum orbitofrontalen Kortex, zum anterioren Cingulum, zu parietalen somatosensorischen Arealen, zum superioren Temporallappen, zu der Amygdala, dem Thalamus, dem Hippokampus und dem Nucleus basalis sowie zu den motorischen Bereichen des Frontallappens (Augustine 1996). Durch diese Verbindungen wird

deutlich, dass vergleichbar mit der Amygdala, die Insula somatosensorische Informationen integriert und sensomotorische Reaktionen koordiniert. Da durch Tumore im Bereich der Insula starke Übelkeitsgefühle und Erbrechen hervorgerufen werden (Augustine 1996), geht man auch von einer gustatorischen Funktion der Insula aus; außerdem soll dieses Kortexareal für das Empfinden von Ekel wichtig ist. Augustine (1996) sieht in der Insel einen limbischen Integrationskortex.

2.1.5 Psychologische Modelle der Panikstörung

Kognitiv-behaviorale Theorien liefern einen weiteren Ansatz zu einem möglichen Entstehungsmechanismus von Panikattacken und Agoraphobie. So können dysfunktionale kognitive Prozesse, verbunden mit einer biologischen und psychologischen Vulnerabilität, zu Fehlinterpretationen von Stimuli führen. Eine erhöhte Sensibilität bezüglich der eigenen körperlichen Befindlichkeit kann zu Fehlinterpretationen körperlicher Sensationen führen. Dabei spielen frühkindliche Lernprozesse in der Bewertung äußerer Reize und innerer Befindlichkeiten eine große Rolle.

Zusammenhänge von kindlichen Traumata und späterer Panikstörung sind in einigen Untersuchungen beschrieben worden. So berichten Panikpatienten deutlich häufiger von sexueller Belästigung und sexuellem Missbrauch als gesunde Kontrollpersonen (Bandelow et al., 2002). Des Weiteren können emotional belastende Lebensereignisse eine Panikerkrankung auslösen. Allerdings bleibt zu beachten, dass traumatische Lebensereignisse von Panikpatienten generell subjektiv als belastender empfunden werden als von gesunden Probanden.

2.1.6 Komorbidität der Panikstörung

Epidemiologische Daten zeigen, dass bei Patienten mit einer Panikstörung besonders häufig andere Angststörungen, depressive Störungen, Zwangserkrankungen sowie Alkohol- und Drogenabhängigkeit auftreten.

Die Lebenszeitprävalenz von Depressionen bei der Panikstörung liegt zwischen 52% und 68% (Stein et al., 1990). Der Krankheitsbeginn bei Komorbidität beider Leiden ist früher als bei isoliertem Auftreten (Andrade et al., 1996). Hypothesen einer

Spektrumserkrankung mit einem fließenden Übergang zwischen beiden Störungen konnten nicht aufrechterhalten werden.

Häufig treten bei Panikpatienten gleichzeitig auch andere Angststörungen, wie die spezifische und soziale Phobie, sowie die generalisierte Angststörung, auf. Über die Lebenszeit betrachtet, treten nur 20% der Panikstörungen und 48% der Phobien allein auf (Wittchen et al., 1991).

Die erhöhte Prävalenzrate der Alkohol- und Benzodiazepinabhängigkeit bei Angstpatienten ist mit der anxiolytischen Wirkung dieser Substanzen zu erklären, mit der die Patienten ihre Symptomatik zu lindern versuchen. Es wird außerdem angenommen, dass die Vulnerabilität für Angststörungen und Alkoholismus überlappt, da das Risiko für Alkoholabhängigkeit bei Verwandten von Panikpatienten erhöht ist (Maier et al., 1993).

Im Vergleich zur Normalbevölkerung kommt es bei Patienten mit einer Panikstörung zu einer gehäuften Anzahl von Suiziden und Suizidversuchen.

2.1.7 Therapie der Panikstörung

Verschiedene Psychopharmaka kommen bei der Behandlung der Panikstörung zum Einsatz. In der Akuttherapie führen *Benzodiazepine* zu einer raschen Symptomreduktion. Sie bewirken eine verlängerte Öffnung von Chlorid-Kanälen und verstärken somit die Wirkung des hemmenden Neurotransmitters GABA. Aufgrund ihres Abhängigkeitspotentials sollten sie allerdings nur in der Akutsituation eingesetzt werden. Zur längerfristigen Behandlung stehen mehrere Wirkstoffe zur Verfügung. *Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer* (SSRI) wirken, indem sie die neuronale Aktivität der Hirnstammzentren, die Efferenzen der Amygdala erhalten und unter anderem für die autonomen Reaktionen während einer Panikattacke verantwortlich sind, verringern. Alle verfügbaren SSRI haben einen positiven Therapieeffekt bei der Panikstörung ergeben.

In Deutschland sind die SSRI Citalopram und Fluoxetin in der Behandlung der Panikstörung zugelassen.

Derselbe Mechanismus erklärt die Wirkung von *trizyklischen Antidepressiva* (TZA). Es werden vor allem Clomipramin und Imipramin eingesetzt, da diese eine mittlere bis starke Serotoninwiederaufnahmehemmung bewirken. Die Bedeutung der noradre-

nergen Wirkung der TZA ist im Hinblick auf die therapeutische Wirkung bei Angst-erkrankungen noch nicht endgültig geklärt.

Auch *MAO-Hemmer* greifen in den Serotoninstoffwechsel ein. Durch die Hemmung der Monoaminoxidase wird der Abbau von Serotonin, nachdem es in die präsynaptische Zelle wieder aufgenommen wurde, herabgesetzt. Daraus resultiert eine höhere Verfügbarkeit von Serotonin im synaptischen Spalt. In Deutschland ist aus dieser Gruppe Tranylcypromin für die Behandlung erhältlich.

Aufgrund ihrer nachgewiesenen Kurz- und Langzeiteffekte gelten verhaltenstherapeutische Verfahren als Therapie der Wahl, wobei sowohl Expositionsverfahren, kognitive Verfahren als auch Entspannungsverfahren eingesetzt werden.

2.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie

2.2.1 Grundlagen

Mit der funktionellen Kernspintomografie ist es seit Beginn der 90er Jahre möglich, nicht-invasiv die neuronale Aktivität umschriebener Hirnareale unter spezifischen Bedingungen darzustellen. Bei der Blood-oxygen-dependent (BOLD) Bildgebung werden die Unterschiede in den magnetischen Eigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin genutzt, um neuronale Aktivierungsmuster darzustellen (Ogawa et al., 1990). Ogawa zeigte, dass es während des Blickes in helles Licht zu einer Änderung des Desoxyhämoglobingehaltes im Sulcus calcaricus kam und dadurch im MR- Bild eine Änderung des Kontrasts deutlich wird (vgl. auch Logothetis et al., 1996). Eine Verschiebung des Gleichgewichts von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin führt zu einer Veränderung der lokalen magnetischen Eigenschaft des Gewebes, welche als Suszeptibilität bezeichnet wird. Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch, da hier das Eisen in kompletter magnetischer Form vorliegt und so in der direkten Umgebung zu Magnetfeldinhomogenitäten führt. Bei neuronaler Aktivität kommt es durch einen erhöhten regionalen Blutfluss zu einer Anreicherung von oxygeniertem Blut (Frostig et al., 1990). Auf Grund des verringerten magnetischen Momentes des oxygenierten Blutes kommt es zu einer erniedrigten Suszeptibilität im aktivierten Gehirnareal, was im MR- Bild durch eine Kontrastveränderung deutlich wird.

Die BOLD-Antwort auf einen Reiz zeigt einen charakteristischen Verlauf, der bei der Experimentplanung beachtet werden sollte. Um den gesteigerten Energiebedarf im aktivierten Hirnareal zu decken, wird der Blutfluss erhöht und dadurch die Sauerstoffzufuhr gesteigert (Forstig et al., 1990). Die zunächst auftretende kurze Zeitverzögerung der Sauerstoffversorgung wird als „initialer Dip“ bezeichnet. Das Maximum der BOLD-Antwort wird mit einer Latenzzeit von 4-6 Sekunden erreicht und darauf folgt ein bis zu 30 Sekunden dauernder „Undershoot“. Deshalb werden die Reizpräsentation und Antwortdetektion dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort angepasst.

Während der fMRT-Untersuchung wechseln Phasen, in denen durch Paradigmen bestimmte Gehirnareale aktiviert werden, mit Ruhephasen. Durch Signaldifferenzbildung zwischen den beiden Phasen können Aktivierungsbilder des Gehirns erstellt werden. Um die Aktivierungen anatomischen Strukturen zuzuordnen, wird dem funktionellen MR-Bild ein anatomisches MR-Bild unterlegt. Außerdem werden die Aktivierungen nach dem Talaraich Koordinatensystem definiert oder auch Brodmann Arealen zugeordnet (Reiser, Semmler, 1997, Kap.1), (Friston, 1997, Kap.1).

2.2.2 Stimuluspräsentation

Vor diesem Hintergrund gilt es das Paradigma so zu planen, dass durch möglichst häufige Änderung der Aktivierung die Empfindlichkeit der fMRT-Untersuchung optimiert ist. Gleichzeitig sollten das Experiment beeinflussende Variablen möglichst gering gehalten werden.

Im Blockdesign werden in einer festen zeitlichen Abfolge von Ruhe- und Stimulusperioden die Stimuli randomisiert dargestellt. Während der jeweiligen Stimulationsperioden werden abhängig von der Repetitionszeit die Aktivierungsänderungen gemessen. Bei der Auswertung werden die Blöcke mit der gleichen Stimulusbedingung als Einheit gesehen. Grundlage des Blockdesigns bildet die Annahme, dass die stimulusgebundene neuronale Aktivität sich linear aufaddiert und ein stabiler kognitiver Zustand erreicht werden kann.

Die Stimuluswiederholung ist notwendig, um die Messempfindlichkeit, also das Signal-Rausch-Verhältnis, zu erhöhen. Denn nur so kann durch mehrere Mittlungen der Aktivierungen eine Signaländerung sicher aus dem Rauschen gefiltert werden. Ein Nachteil der Stimuluswiederholung ist die Möglichkeit der Habituation der neuronalen

Aktivierung. Allerdings konnten Schneider et al. (1998, 2000) und Habel et al. (2004, 2005) zeigen, dass die Amygdala im Zusammenhang mit emotionalen Stimuli nicht zu habituieren scheint.

2.2.3 Datenauswertung

Um die fMRT Daten statistisch auszuwerten, d.h. Bereiche darzustellen, deren Aktivierung eine vorher festgelegte Grenze überschreiten, können verschiedene Methoden gewählt werden. Die Analyse der Aktivierungen kann für alle Voxel über das ganze Gehirn oder für definierte ROIs (region of interest), die jeweils mehrere Voxel umfassen, erfolgen. ROIs können anhand anatomischer Strukturen oder nach funktionellen Gesichtspunkten definiert werden. Die Definition nach anatomischen Strukturen kann auf makroanatomischen Strukturen, z.B. Gyri, basieren und muss dann für jeden Probanden separat festgelegt werden. Eine weitere Methode stellt die Definition der ROIs anhand des Koordinatensystems nach dem Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) oder dem Atlas der Brodmannareale dar (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Bei letzterer Methode bleibt zu bedenken, dass es interindividuell nicht zu identischer Überlappung kommt. Dieses Auswertungsprogramm wird als Teil der SPM Anatomy Toolbox mitgeliefert. Um ROIs funktionell zu definieren, werden zunächst mit einer separaten Berechnung die Voxel in einer bestimmten anatomischen Region identifiziert, die eine signifikante Aktivierung zeigen.

Die ROI-Analyse hat den Vorteil der geringeren statistischen Vergleiche, statistische Tests werden nur für wenige interessierende, im Vorfeld festgelegte ROIs durchgeführt. So lässt sich der Fehler erster Art kontrollieren.

2.3 Vorbefunde in der funktionellen Bildgebung

Nach den ersten SPECT und PET Untersuchungen sind bisher vier funktionelle MRT Studien publiziert worden, in denen Patienten mit einer Panikstörung untersucht wurden. Zusammenfassend konnten aber bisher keine einheitlichen Aktivierungsmuster auf emotionale Stimuli bei Panikpatienten erkannt werden. Ursächlich dafür könnten unter anderem die kleinen Stichprobenzahlen der Studien von sechs bzw. acht

Patienten, die differenten Designs der Studien, aber auch die unterschiedlichen Einschlusskriterien z.B. bzgl. der Medikation sein.

2.3.1 Bildgebungsarbeiten zu Erkrankungen des Angstspektrums

In einer Untersuchung von Maddock et al. (2003) zeigten Patienten (n=6) mit einer Panikstörung bei der Präsentation bedrohungsrelevanter Begriffe im Vergleich zu neutralen Worten eine erhöhte BOLD Antwort bilateral im anterioren und posterioren Cingulum, im linken mittleren präfrontalen Kortex, im linken Parahippokampus, im linken visuellen Kortex und im rechten Gyrus fusiforme. Im Vergleich zu gesunden Probanden wurde bei den Patienten eine höhere Aktivierung des linken posterioren Cingulums und des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex gefunden.

Bystritsky et al. (2001) forderten sechs Patienten mit einer Panikstörung auf, sich Situationen mit subjektiv großer Angst vorzustellen. Bei den Panikpatienten zeigte sich, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, bilateral eine erhöhte Aktivierung des inferioren präfrontalen Kortex, sowie des anterioren und posterioren Cingulums. Hier erstreckten sich die Aktivierungsunterschiede bis in den orbitofrontalen Kortex. Alle Patienten waren seit zwei Wochen medikamentenfrei. In beiden Studien, die im Blockdesign durchgeführt wurden, konnten keine signifikanten Amygdalaaktivierungsunterschiede dargestellt werden.

In zwei weiteren fMRT Studien (Pillay et al., 2006, 2007) wurden Patienten mit einer Panikstörung emotionale Gesichter gezeigt. Während die Präsentation von freudigen Gesichtern zu einer stärkeren Aktivierung des anterioren Cingulums in der Patientengruppe führte, wurde bei der Präsentation ängstlicher Gesichter eine stärkere Aktivierung des anterioren Cingulums und der Amygdala in der Kontrollgruppe beobachtet. Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung Benzodiazepine.

Neben den oben genannten fMRT Studien wurden bisher eine Reihe von PET Untersuchungen durchgeführt, die sich häufig der so genannten Challenge Methode bedienen.

So induzierten Meyer et al. (2000) mit Serotoninagonisten (Fenfluramin) bei neun Patientinnen mit einer Panikstörung Panikattacken und verglichen den regionalen Cerebralblutfluss (rCBF) vor und nach dem Ereignis, sowie mit dem von gesunden Probanden. Der basale rCBF der Patienten war im linken Gyrus temporalis superior und im Cingulum niedriger als bei den Kontrollen. Nach der Fenfluramingabe kam es

bei den gesunden Probanden bilateral im medialen präfrontalen Kortex und im anterioren Cingulum zu einem erhöhtem rCBF, während dieser im Thalamus und dem posterioren Temporalkortex bilateral erniedrigt war. In der Patientengruppe nahm nach der Panikattacke der rCBF bilateral im medialen und im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im Cingulum zu und im rechten posterioren Gyrus temporalis ab. Verglichen mit den Normprobanden zeigten die Patienten nach der Serotonin-agonistengabe einen höheren Anstieg des rCBF im linken superioren temporalen Gyrus, im Cuneus und im posterioren Cingulum.

Auch Boishuisen et al. (2002) lösten durch eine Pentagastringabe bei 17 an einer Panikstörung erkrankten Patienten Panikattacken aus. Vor der Gabe, während der antizipatorischen Angst, war bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen im Bereich des Gyrus praecentralis, des Gyrus frontalis inferior, der rechten Amygdala und der anterioren Insula eine Hypoaktivität zu verzeichnen. Im Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis superior, anterioren Cingulum, Hypothalamus und Mittelhirn wurde eine Hyperaktivität deutlich. Nach der Panikattacke war bei den Patienten, verglichen mit den Kontrollen, die Aktivität im Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis superior, anterioren Cingulum und Mittelhirn erhöht und im Gyrus praecentralis, Gyrus frontalis inferior und der anterioren Insula erniedrigt.

Bisaga et al. (1998) beobachteten bei Patientinnen mit einer Panikstörung (n=6, medikamentenfrei), verglichen mit gesunden Kontrollen, eine Erhöhung des Glukosemetabolismus im linken Hippokampus und Parahippokampus sowie im rechten inferioren parietalen und superioren temporalen Kortex. Hierfür verglichen sie die Befunde der einmalig durchgeführten Untersuchungen beider Gruppen im PET Scanner.

Prasko et al. (2004) konnten bei zwölf Patienten mit einer Panikstörung nach erfolgter Therapie eine deutliche Perfusionsdifferenz zwischen der rechten und linken Hemisphäre zeigen. Es wurden je sechs Patienten für drei Monate mit einem SSRI oder kognitiv-behavioraler Therapie behandelt, dann wurde die PET Untersuchung wiederholt. In beiden Gruppen kam es nach der Therapie zu einer Besserung der Symptomatik und zu einem linksseitig erniedrigten Glucoseverbrauch im Bereich des medialen Gyrus frontalis und des Gyrus temporalis superior, medialis und transversalis. In der rechten Hemisphäre war der Glucoseverbrauch in diesen Gebieten erhöht. Im limbischen System wurde kein Unterschied verzeichnet.

2.3.2 Studien zur Befindlichkeit und neuronalen Verarbeitung emotionaler Stimuli

Neben den Untersuchungen zu der neuronalen Verarbeitung von bedrohungsrelevanten Stimuli gibt es Arbeiten, die den Zusammenhang von Aktivierungen durch emotionale Reize und der Befindlichkeit untersuchen.

So untersuchten Somerville et al. (2004) bei gesunden Probanden die Amygdalaaktivierung auf freudige und neutrale Gesichter in Abhängigkeit von der aktuellen Ängstlichkeit und konnten eine negative Korrelation zwischen der Amygdalaaktivierung auf freudige vs. neutrale Gesichter und der Ängstlichkeit der Probanden zeigen. In der Präsentation neutraler Stimuli korrelierte die aktuelle Angst dagegen positiv mit der Amygdalaantwort. Somerville et al. postulieren, dass negative wie auch positive Stimuli den Grad der potentiellen Bedrohung voraussagen und der im Vergleich negativere Stimulus stärker bewertet wird. In diesem Fall hieße das, dass der neutrale Gesichtsausdruck im Vergleich zu dem freudigen Gesichtsausdruck als potenzielle Bedrohung bewertet wird. Somerville et al. interpretieren ihre Ergebnisse so, dass die aktuelle Ängstlichkeit (state) in Beziehung zur Amygdalaantwort auf potentiell bedrohliche Informationen steht. Grundsätzlich erscheint die Amygdalaaktivierung auf negative Reize automatischer und konstanter als auf positive Reize zu sein (Anderson et al. 2003; Whalen et al. 1998; Canli et al. 2002).

Bishop et al. (2004) untersuchten die Modulation der Amygdalaantwort auf unerwartete bzw. erwartete bedrohungsrelevante Stimuli in Abhängigkeit von der aktuellen Befindlichkeit, in diesem Fall Ängstlichkeit (state). Mittels der fMRT wurden 27 gesunde Probanden untersucht, indem ihnen ängstliche Gesichter und Fotos von Häusern als neutrale Stimuli gezeigt wurden. Die linksseitige Amygdalaaktivierung unter der Bedingung ängstliche versus neutrale Stimuli korrelierte positiv mit der aktuellen Ängstlichkeit (state). Untersuchte man zudem erwartete versus unerwartete ängstliche Reize, so lag eine negative Beziehung zur aktuellen Ängstlichkeit vor. Sehr ängstliche Probanden zeigten eine erhöhte Amygdalaantwort auf erwartete und unerwartete ängstliche versus neutrale Reize, während die weniger ängstlichen Probanden nur bei erwarteten ängstlichen Reizen eine erhöhte Amygdalaaktivierung zeigten. Bishop et al. postulieren aus diesem Grund, dass die Amygdalaaktivität von der vorbestehenden Befindlichkeit abhängig ist und bei einer niedrigen aktuellen Ängstlichkeit stärker moduliert wird als bei einer höheren Ängstlichkeit.

2.3.3 Vorarbeiten zu subliminalen Stimuli

Die Darbietung subliminaler Stimuli lässt eine explizite Wahrnehmung der Reize aufgrund einer extrem kurzen Darbietungszeit und der Maskierung der Stimuli durch einen neutralen Reiz nicht zu. In Vorarbeiten hat sich gezeigt, dass eine Darbietung des Stimulus $< 33\text{ms}$ bei der Mehrzahl der Probanden dazu führt, dass der Stimulus nicht bewusst wahrgenommen wird. Man geht aber davon aus, dass auch diese Reize, insbesondere wenn sie bedrohungsrelevant sind, in einem subkortikalen Netzwerk verarbeitet werden und z.B. zu einer Veränderung der Aufmerksamkeit oder der Reaktionsgeschwindigkeit führen können. Bei Patienten mit einer Angsterkrankung wird aufgrund der erhöhten Vigilanz dieser Patienten von einer rascheren und intensiveren Verarbeitung subliminaler bedrohungsrelevanter Stimuli ausgegangen.

Untersuchungen zu neuronalen Aktivierungsmustern bei subliminalen Stimuli gibt es für Patienten mit einer Panikstörung bisher nicht.

In fMRT Studien konnte eine Amygdalaaktivierung durch maskierte bedrohungsrelevante Stimuli bei gesunden Probanden gezeigt werden (Whalen et al., 1998 und Morris et al., 1998). Whalen zeigte eine signifikante Amygdalaaktivierung durch maskierte freudige und ängstliche Gesichter, wobei die Amygdalaantwort auf die ängstlichen Gesichter größer als auf die freudigen Gesichter war.

Auch Killgore et al. (2004) konnten bei zwölf gesunden Frauen eine bilaterale Amygdalaaktivierung und eine Aktivierung des anterioren Cingulums durch maskierte freudige Gesichter zeigen. Bei maskierten Gesichtern mit traurigem Gesichtsausdruck war nur eine Aktivierung des linken anterioren Cingulums zu verzeichnen. Insgesamt war die Aktivierung durch die freudigen Gesichter größer als durch die traurigen Gesichter.

Nomura et al. (2004) stellten in einer event-related fMRT Untersuchung zwölf gesunden Probanden die Aufgabe, einen emotionalen Gesichtsausdruck als wütend, freudig oder neutral zu bewerten. Als Paradigma wurden in unterschiedlichem Ausmaß wütende Gesichter verwandt, die durch weiße Rechteck maskiert waren. Die Probanden konnten die Emotionen nicht bewusst benennen. Die rechtseitige Amygdalaaktivität korrelierte bei maskierten wütenden Gesichtern negativ mit der Aktivität des präfrontalen Kortex. Je höher die Amygdalaaktivität war, desto stärker wurden die Gesichter als wütend bewertet.

Etkin et al. (2004) untersuchten neuronale Aktivierungsmuster bei unmaskierten und maskierten ängstlichen Gesichtern in Abhängigkeit von der Ängstlichkeit (trait) als

Persönlichkeitsmerkmal und fanden einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung der basolateralen Amygdala und der maskierten Darbietung der ängstlichen Gesichter in Abhängigkeit von der individuellen Ängstlichkeit. Unmaskierte ängstliche Gesichter führten zu einer Aktivierung des dorsalen Teils der Amygdala, in diesem Fall jedoch unabhängig von der Ängstlichkeit der Probanden.

Erste Untersuchungen mit sub- und supraliminalen bedrohungsrelevanten Reizen bei Angsterkrankungen wurden bei Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) durchgeführt. So zeigten Armony et al. (2005) bei Patienten mit einer akuten PTSD, dass der Schweregrad der Traumatisierung und die Differenz der Amygdalaaktivierung zwischen maskierten ängstlichen und freudigen Gesichtern positiv korrelierte. Für die unmaskierte Reizpräsentation ergab sich eine negative Korrelation.

Rauch et al. (2000) verglichen Kriegsveteranen mit und ohne PTSD. Die Gruppe mit einer PTSD zeigte eine höhere Amygdalaantwort bei maskierten ängstlichen versus maskierten freudigen Gesichtern. Diese Ergebnisse wurden im Sinne einer Hypersensitivität der Amygdala und einer Entkopplung der Amygdala von den hemmenden Einflüssen des medialen Frontalkortex interpretiert.

Sheline et al. (2001) untersuchten die automatische Verarbeitung emotionaler Stimuli bei elf depressiven Patienten vor und nach Behandlung mit einem Antidepressivum mit maskierten emotionalen Gesichtern. In der Patientengruppe war, verglichen mit den Kontrollen, die linksseitige Amygdalaaktivität bei allen maskierten emotionalen Gesichtern erhöht, am stärksten jedoch bei ängstlichen Gesichtern. Nach der antidepressiven Behandlung zeigte sich in der Patientengruppe eine reduzierte Amygdalaaktivierung auf die Präsentation der maskierten Stimuli.

2.4 Fragestellung und Hypothesen

In der biologischen Grundlagenforschung der Panikstörung wird von einem hypersensitiven bzw. dysfunktionalen subkortikalen und kortikalen „Angstnetzwerk“ ausgegangen, das folgende Strukturen umfasst: die Amygdala, den präfrontalen Kortex, das anteriore Cingulum, den Thalamus und die Hirnstammareale mit der Formatio reticularis, wobei insbesondere der Amygdala eine zentrale Rolle zugeordnet wird. Es ist davon auszugehen, dass es auch bei subliminalen Reizen zu neuronalen Aktivierungen in den Strukturen des Angstnetzwerkes kommt.

Ziel dieser Studie ist es, bei Patienten mit einer Panikstörung die kortikalen und subkortikalen Aktivierungsmuster während der Präsentation von maskierten und unmaskierten emotionalen Stimuli mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie zu untersuchen und ausgehend von den bisherigen Befunden der funktionellen Bildgebung folgende Hypothesen zu prüfen:

1. Bei Patienten mit einer Panikstörung kommt es zu einer stärkeren Aktivierung der Amygdala sowohl bei maskierten als auch bei unmaskierten bedrohungsrelevanten Stimuli als bei gesunden Kontrollprobanden.
2. Während der Präsentation bedrohungsrelevanter Stimuli zeigen Patienten mit einer Panikstörung im Vergleich zu Normprobanden eine verminderte Aktivierung kortikaler Hirnareale im Sinne einer verminderten „top-down“ Regulation.
3. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der aktuellen Befindlichkeit (Depressivität, Ängstlichkeit) der Patienten und den Aktivierungsmustern in der Amygdala.

3 Studiendesign

3.1 Patientengruppe

Die Patientenrekrutierung erfolgte über die hiesige Spezialambulanz für Angsterkrankungen sowie über die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster. Die Diagnose einer Panikstörung wurde von klinisch erfahrenen Psychiatern und anhand des strukturierten klinischen Interviews nach den DSM-IV Kriterien (SKID-I, Wittchen et al., 1997) gestellt. Gleichzeitig wurden alle Komorbiditäten erfasst. Nur Patienten, die primär an einer Panikstörung erkrankt waren, wurden untersucht. Ausschlusskriterien waren: Alter über 50 Jahre, schwere neurologische und somatische Erkrankungen, Schädelhirntraumata in der Vorgeschichte, Alkohol- und Substanzabhängigkeit und Einnahme von Medikamenten. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) waren als einzige Medikation zugelassen. Gründe, die gegen eine Untersuchung im MR- Tomografen sprachen, wie Metallimplantate oder Klaustrophobie, führten ebenfalls zum Ausschluss. Allen Patienten war es trotz der Schwere ihrer Erkrankung möglich die Lärmbelastung zu tolerieren und bewegungslos an der Untersuchung teilzunehmen.

3.2 Normprobanden

Die Rekrutierung der Normprobanden erfolgte über Aushänge und Anzeigen. Die Probanden erhielten bei vollständiger Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro.

Als Kontrollpersonen wurden 20 gesunde Probanden (10 Frauen und 10 Männer, mittleres Alter: 24,9 Jahre, SD= 2,6) in die Studie eingeschlossen. Eingeschlossen wurden nur Rechtshänder (Raczkowski et al., 1974), bei denen keine Gründe gegen die MRT Untersuchung vorlagen. Zum Ausschluss führten die Einnahme von Medikamenten und das Vorliegen einer psychiatrischen oder somatischen Erkrankung.

3.3 Psychopathologische Messinstrumente

Die Auswahl der angewendeten Testverfahren zur Erfassung der Psychopathologie erfolgte im Hinblick auf die Fragestellung. Um die Bedeutung der emotionalen Befindlichkeit bezüglich der Amygdalaaktivität zu untersuchen und diese zwischen Panikpatienten und Normprobanden zu vergleichen, wurden Messinstrumente einbezogen, die insbesondere Ängstlichkeit als aktuelle Befindlichkeit aber auch als Persönlichkeitsmerkmal erfassen.

3.3.1 Differentielle Affekt-Skala

Die Differentielle Affekt-Skala (DAS, Merten und Krause, 1993) umfasst dreißig Eigenschaftswörter, mit deren Hilfe je nach Instruktion die subjektive Zustandsbefindlichkeit bzw. die Ausprägung von Emotionen im Allgemeinen erfasst werden können. Die DAS stellt eine Adaptation der Differential Emotions Scale von Izard dar (Izard, Dougherty, Bloxom und Kotsch, 1974). Sie ist in zehn Unterskalen zur Erhebung der subjektiven Erlebenskomponente folgender Basisemotionen gegliedert: Interesse, Freude, Überraschung, Traurigkeit, Wut, Ekel, Verachtung, Furcht, Schamgefühle und Schuldgefühle. Die Items sind anhand einer 4-stufigen Skala (0-3) einzuschätzen.

Die DAS wurde direkt im Anschluss an die Untersuchung im MRT durchgeführt, um so die aktuellen Emotionen während der Messung zu erfassen. Die Patienten als auch die Normprobanden wurden gebeten, anzugeben, wie sie sich während der Messung gefühlt haben.

3.3.2 Hamilton-Angst-Skala, Fremdbeurteilungs-Skala

Die Hamilton-Angst-Skala (HAMA, Hamilton, 1976) umfasst dreizehn Symptomkomplexe, die im Zusammenhang mit Angstzuständen zu beobachten sind und sich auf somatische und psychische Angst beziehen. Als vierzehnte Variable wurde das beobachtete Verhalten des Patienten während des Interviews aufgenommen. Die Variablen sind auf einer 5-stufigen Skala (0-4) einzuschätzen. Die HAMA ist für die Bewertung eines Angstzustandes geeignet und der ermittelte Gesamt-Rohwert erlaubt

einen Vergleich des Angstgrades von Patienten. Bei einem Gesamt-Rohwert zwischen 10 und 19 gilt der Angstgrad als leicht erhöht, zwischen 20 und 29 als deutlich erhöht und ab einem Summenwert von 30 als stark erhöht. Ein zeitlich nicht limitiertes Interview dient als Grundlage für die Beurteilung. Der Korrelationskoeffizient für die Reliabilität ist 0,89.

In der vorliegenden Studie wurde das Interview am Tag der Untersuchung durchgeführt. Die der Beurteilung der Symptomausprägung zugrunde liegende Zeitspanne berücksichtigte die zwei Wochen vor der Untersuchung.

3.3.3 Hamilton-Depressions-Skala, Fremdbeurteilungs-Skala

Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD, Hamilton, 1960) erlaubt eine quantifizierte Beurteilung depressiver Patienten aufgrund eines Interviews. Bei einundzwanzig Symptomen, die bei einer Depression auftreten können, ist der Schweregrad einzuschätzen. Auf 5- bzw. 4-stufigen Skalen wird die Stärke der Symptome beurteilt. Die Depressivität ist anhand von Richtwerten zu beurteilen (ab 10: leicht, 20-30: mittelschwer, > 30: schwer depressiv). Die Reliabilität für den Gesamtwert liegt bei 0.90. Parallel zur HAMA bezog sich das Interview bei dieser Studie auf die zwei Wochen vor der Untersuchung.

Beide Hamilton-Skalen wurden zur Ermittlung der aktuellen Angst- und Depressions-symptomatik durchgeführt. Diese Messinstrumente wurden nur bei der Patientengruppe durchgeführt, da bei den Normprobanden bereits im Vorfeld psychische Erkrankungen ausgeschlossen worden waren.

3.3.4 Body Sensations Questionnaire

Der Body Sensations Questionnaire (BSQ, Chambless et al., 1984) erfasst die Angst vor körperlichen Symptomen. Anhand von 17 Items wird das Ausmaß der Angst vor körperlichen Symptomen bestimmt, die im Zusammenhang mit physiologischer Aktivierung stehen. Die Patienten geben auf einer 5-stufigen Skala die Stärke der Angst bzw. Sorge an, die ihnen das jeweilige Symptom bereitet. Im Manual werden für

Patienten mit einer Panikstörung ein Mittelwert von 2,60 (SD = 0,72) und für gesunde Kontrollen von 1,65 (SD = 0,51) als Richtwerte angegeben.

Dieser Fragebogen wurde zu einer differenzierten Erfassung der Angstsymptomatik nur bei den Panikpatienten durchgeführt.

3.3.5 Agoraphobic Cognitions Questionnaire

Der Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ, Chambless et al., 1984) erfasst angstbezogene Kognitionen. Mit Hilfe von 14 Items wird die Häufigkeit des Auftretens von typischen angstbezogenen Gedanken bestimmt. Auf einer 5-stufigen Skala ist von den Patienten anzugeben, wie oft die bestimmte Kognition auftritt, wenn sie ängstlich oder nervös sind. Im Manual werden für Patienten mit einer Panikstörung ein Mittelwert von 2,02 (SD = 0,61) und für gesunde Kontrollen von 1,32 (SD = 0,32) als Richtwerte angegeben.

Dieser Fragebogen wurde zu einer differenzierten Erfassung der Angstsymptomatik nur bei den Panikpatienten durchgeführt.

3.3.6 State-Trait-Angstinventar

Das State-Trait-Angstinventar (STAI, Laux et al., 1981) erfasst Angst als Zustand (State-Angst) und Angst als Eigenschaft (Trait-Angst). Die Zustandsangst ist als ein emotionaler Zustand definiert, der durch Nervosität, Besorgtheit und eine erhöhte Aktivität des autonomen Nervensystems gekennzeichnet ist. Angst als Eigenschaft oder Ängstlichkeit bezieht sich auf die Unterschiede zwischen den Menschen in der Neigung, Situationen als gefährlich zu bewerten und daraufhin mit einem Anstieg der Zustandsangst zu reagieren.

Das STAI besteht aus zwei voneinander unabhängigen Selbstbeurteilungsskalen mit je 20 Items. Diese sind Feststellungen, die in Richtung Angst, um die Zustandsangst zu erfassen, bzw. in Richtung Angstfreiheit, um die Angst als Eigenschaft zu erfassen, formuliert sind. Bei der State-Angstskala (X1; Items 1-20) ist von dem Probanden die Intensität auf einer 4-stufigen Skala anzugeben. Zur Erfassung der Trait-Angst (X2; Items 21-40) ist von den Probanden auf einer 4-stufigen Skala zu beschreiben, wie sie sich im Allgemeinen fühlen. Im Gegensatz zur State-Angst wird hier die Häufigkeits-

dimension erfasst. Je nach emotionalem Zustand können Werte von 20 bis 80 erreicht werden. Ein Wert von 20 entspricht dem Nichtvorhandensein des Gefühls, ein Wert von 80 der maximalen Intensität bzw. Ausprägung der Emotion. Um die Trait-Angst zu beurteilen, werden die ermittelten Werte mit Mittelwerten der Normtabellen, unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, verglichen. Die angegebenen Normwerte beziehen sich auf die Intervallmitte. Anhand dieser Werte lassen sich die individuellen Trait-Angstwerte hinsichtlich ihrer Abweichung von der Norm beurteilen. Hierfür stehen keine numerischen Werte zur Verfügung.

In unserer Studie wurde auf die Erfassung der Zustandsangst (X1; Items 1-20) verzichtet. Um den Einfluss des aktuellen Befindens auf die Aktivierung der Gehirnareale untersuchen zu können, wurde zur Erfassung der Zustandsangst und gleichzeitig auch der Ängstlichkeit als Eigenschaft der STAI gewählt und entsprechend bei Angstpatienten und Normprobanden durchgeführt.

3.4 Funktionelle Magnetresonanztomografie

3.4.1 Paradigmen

Als Stimuli dienten Schwarzweißfotografien von zehn Personen mit standardisierten Gesichtsausdrücken: ängstlich (F), wütend (A), freudig (H) und neutral (N) (Ekman und Friesen, 1976). Die Untersuchung erfolgte im Blockdesign: innerhalb eines Blocks à 30 Sekunden wurden zehn Gesichter einer Emotion für jeweils 500 ms gezeigt. Der Kontrollstimulus bestand aus einem grauen Rechteck, dessen Helligkeit der der Gesichter angepasst wurde. Der Kontrollstimulus wurde für jeweils 450 ms gezeigt, gefolgt von 50 ms einer leeren Leinwand. Da die BOLD-Antwort keine absolute Messung der neuronalen Aktivität darstellt, muss die Kontrollbedingung mit der Aktivität der zu untersuchenden Bedingung verglichen werden. Die Blöcke mit den emotionalen Gesichtern wurden in einer randomisierten Reihenfolge präsentiert.

Es gab vier verschiedene Präsentationsreihenfolgen:

1. c, A, c, F, c, H, c, N, c, A, c, F, c, H, c, N

2. c, F, c, N, c, A, c, H, c, F, c, N, c, A, c, H

3. c, N, c, H, c, F, c, A, c, N, c, H, c, F, c, A

4. c, H, c, A, c, N, c, F, c, H, c, A, c, N, c, F

(c = neutraler Kontrollstimulus, A = ärgerlich (angry), F = ängstlich (fearful), H = freudig (happy), N = neutral)

Die Gesamtzeit der unmaskierten Gesichterabfolge betrug somit acht Minuten.

In den maskierten Sequenzen wurden die emotionalen Gesichter für 33 ms gezeigt, die Maskierung erfolgte durch die direkt anschließende Präsentation eines neutralen Gesichtsausdrucks für 467 ms. In einer Vorstudie konnte gezeigt werden, dass durch diese Form der Darstellung eine bewusste Wahrnehmung des emotionalen Gesichtes in der Regel nicht erfolgt.

Die Patienten wurden vor der Messung dazu instruiert, die Gesichter, die sie sehen würden, aufmerksam zu betrachten. Die Stimulationspräsentation wurde mit dem Softwareprogramm Experimental Run Time System (ERST, Beringer 1999) programmiert. Die Stimuli selbst wurden mittels Projektion zum Kopfende des Gerätes gezeigt (Sharp XG-PC10XE mit HF shielding). Um Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten, wurde der Kopf zusätzlich auf einem Vakuumkissen gelagert.

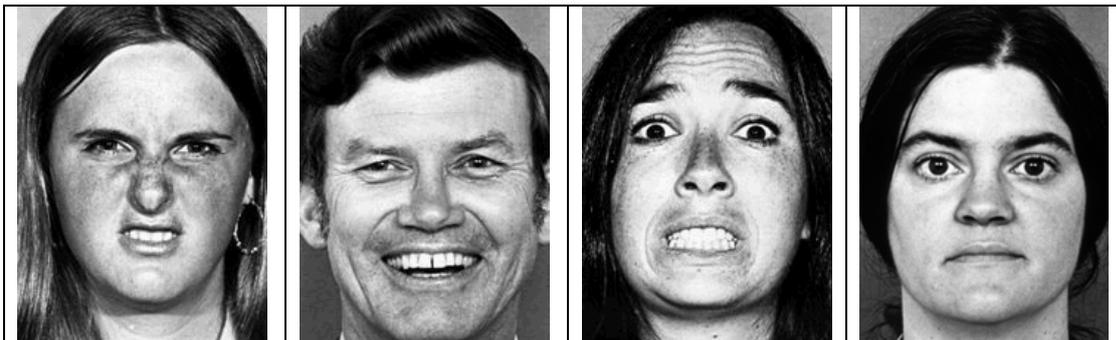


Abbildung 3:

Ekman und Friesen, 1976: wütender, freudiger, ängstlicher und neutraler Gesichtsausdruck

3.4.2 Datenakquisition

Die Datenerhebung erfolgte an einem 3 Tesla Scanner (Gyroscan Intera 3,0T, Philips Medical Systems, Best, NL). Es wurde eine single shot echoplanare Sequenz benutzt und die Parameter so gewählt, dass die Verzerrungen in den interessierenden Regionen (regions of interest: ROIs) möglichst klein gehalten werden konnten. Bei den funktionellen Serien wurden 25 Schichten durch das Gehirn gelegt (Matrix 128 x 128, Auflösung 1,75mm x 1,75mm x 3,5mm; TR=3s, TE=30ms, FA=90°). Es erfolgten 160 Akquisitionen pro 8 Minuten Block, d.h. 10 pro Emotion bzw. neutraler Kontrolle. Anschließend wurden zwei anatomische Serien durchgeführt: eine T1 gewichtete Inversion Recovery und eine T1 gewichtete hoch aufgelöste 3D Sequenz (isotope Voxel; 0,5 mm Seitenlänge). Die Nachbearbeitung der Daten der funktionellen Serien umfasste die Bewegungskorrektur, die Normalisierung auf das MNI Template (Montreal Neurological Institute) und eine Glättung (Gaussian kernel, 6 mm FWHM) mit Hilfe von SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Neurology, London, UK). Für die statistische Analyse wurden die emotionalen bzw. neutralen Stimuli als Variablen in das allgemeine Lineare Modell eingefügt (standard hemodynamic response function). Auf Grund der deutlich geringeren Aktivierungsmuster bei emotionalen Stimuli, im Vergleich zu kognitiven bzw. motorischen, erfolgte die Auswertung der Aktivierungsmuster anhand einer ROI Analyse der durch die bisherigen Untersuchungen als für die Emotionsverarbeitung für relevant gehaltenen Hirnareale. Die Auswahl der ROIs (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) umfasste die Amygdala, sowie die wesentlichen kortikalen Strukturen des so genannten Angstnetzwerks: den ventromedialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, den orbitofrontalen Kortex und das anteriore Cingulum. Es wurden die Aktivierungsunterschiede im Vergleich emotionale (maskierte und unmaskierte) Gesichter versus neutrale Gesichter sowie emotionale (maskierte und unmaskierte) Gesichter versus Kontrollbedingung für jede ROI ausgewertet.

3.4.3 Datenanalyse und statistische Auswertungen

Die mittels des MRT erhobenen Rohdatensätze wurden mit dem statistischen Auswertungsprogramm SPM (Statistical Parametric Mapping) in eine Bildmatrix umgerechnet, sodass die Aktivierungen während der Untersuchung ermittelt werden

konnten. Die Intensität der errechneten Voxelsignale bildet die Grundlage für die Auswertung durch SPM, was folgende Abläufe beinhaltet (Reiser, Semmler, 1997, Kap.1; Friston, 1997, Kap.1; Tzourio-Mazoyer et al., 2002):

Mit dem „general linear model“ (GLM) werden die erhobenen Daten den verschiedenen Stimuli der Aktivierungs- bzw. Ruhephasen zugeordnet. Durch die Errechnung einer Designmatrix werden das Paradigma und die Folge der Stimuli kodiert. Die Aktivität wird daraufhin pro Voxel für die Bedingungen bestimmt. Die Analyse erfolgt, indem Kontraste gebildet werden und diese markieren als spezifische Vektoren die Lokalisation interessierender Effekte. Pro Kontrast und Voxel werden mit SPM t-Werte ermittelt. Je höher dieser ist, desto größer ist der Effekt und je kleiner, desto sicherer ist die Aussage. Für jeden Kontrast lässt sich so ein t-Wert pro Kontrast ermitteln. Die Aktivierungen innerhalb der jeweiligen ROIs werden addiert und gemittelt.

Für die statistischen Analysen wurde das Statistikpaket SPSS 10.0 verwendet. Die mit SPM2 errechneten Daten wurden in eine SPSS Datei eingegeben.

Die Aktivierungsdaten wurden mittels der 2 x 3 x 2 x 2 (Gruppe x Emotion x Bedingung maskiert/unmaskiert x Seite (rechts bzw. links)) Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Danach wurde der Tukey Test durchgeführt. Dieser prüft die einzelnen Paare von Mittelwerten der Gruppen auf Unterschiede. Im Falle von signifikanten Effekten zwischen Patienten und Kontrollen wurden 2 x 3 x 2 x 2 Varianzanalysen für die Patientengruppe Panikstörung ohne Komorbidität versus Panikstörung mit Komorbidität durchgeführt, um den Effekt der Komorbidität auf die Verarbeitung emotionaler Gesichter zu überprüfen. Diese weiterführende Statistik erfolgte ebenfalls für die Bedingungen Medikation ja bzw. nein.

Auf Grund der Datenlage und Vorbefunde wurde weiterhin der Einfluss der aktuellen Befindlichkeit auf die Amygdalaaktivierungen mittels Korrelationsanalysen nach Pearson untersucht. Der errechnete Korrelationskoeffizient zeigt die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei metrisch skalierten Variablen. Je mehr sich der Korrelationskoeffizient dem Betrag von eins nähert, desto ausgeprägter ist der lineare Zusammenhang. Für diese statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.5 Ablauf der Untersuchung

Es erfolgte zunächst eine ausführliche Aufklärung der Patienten bzw. Probanden über den Ablauf der Studie sowie eine Abfrage möglicher Ein- und Ausschlusskriterien. Danach wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die persönlichen Basisdaten wurden erhoben und die Händigkeit anhand des Handedness Questionnaire (Raczkowski et al., 1974) ermittelt. Direkt vor der Untersuchung im MRT wurden die HAMA und HAMD Skalen ausgefüllt. Im Anschluss folgte die Messung im MR-Tomografen. Unmittelbar danach war von den Patienten die Differentielle Affektskala auszufüllen. Die Durchführung der weiteren psychopathologischen Testverfahren erfolgte im Anschluss. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Münster begutachtet und genehmigt (Reg.-Nr.: 3111Ohr der Ethikkommission Westfalen Lippe vom 9.04.2003).

4 Ergebnisse

4.1 Rekrutierung

4.1.1 Patientengruppe

Es wurden zwanzig Patienten mit einer Panikstörung, zwölf weibliche und acht männliche, in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 36,7 Jahre (SD= 9,4). Zehn Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einem SSRI (Citalopram) behandelt, während die anderen zehn medikamentenfrei waren. Kein Patient erhielt Benzodiazepine. Zwölf Patienten waren komorbid an einer sozialen Phobie erkrankt. Sechzehn Patienten waren Rechtshänder, drei Linkshänder und ein Patient war beidhändig.

Die Ausprägung der aktuellen Angst, die mittels der HAMA erfasst wurde, war in dem Zeitraum von zwei Wochen vor der Untersuchung leicht erhöht (15,7; SD= 9,4). Die Trait-Angst, mit dem STAI erhoben, war sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Patienten erhöht. Für die weiblichen Patienten lag der Mittelwert bei 50,3 (SD= 13,4), für die männlichen bei 46,5 (SD= 12,1).

Die Patientengruppe war, ebenfalls bezogen auf die zwei Wochen vor der Untersuchung, grenzwertig depressiv, was mit der HAMD ermittelt wurde (10,4; SD= 8,33).

4.1.2 Normprobanden

Es wurden jeweils zehn weibliche und zehn männliche Personen als Kontrollen rekrutiert. Das mittlere Alter lag bei 24,9 Jahren (SD= 2,6). Alle Probanden waren psychisch und physisch gesund und nahmen keine Medikamente ein. Bis auf einen Linkshänder waren alle Normprobanden Rechtshänder.

4.2 Ergebnisse der klinischen Datenerhebung

4.2.1 Hamilton-Skalen: Angst und Depressivität

Auf der Hamilton-Depressions-Skala betrug das Ausmaß der depressiven Symptomatik in den zwei Wochen vor der Untersuchung im Mittel 10,4 (SD= 8,33). Dieser Wert ist an der Grenze zur leichten Depressivität (ab einem Gesamtwert von 10) anzusiedeln.

Das Ausmaß der Angst in den letzten zwei Wochen vor der Untersuchung lag auf der Hamilton-Angst-Skala bei einem Mittelwert von 15,7 (SD= 9,4). Dieser Wert spricht für einen leicht erhöhten Angstgrad der Patienten in dieser Studie.

Für beide Skalen lagen keine signifikanten Unterschiede bzgl. Geschlecht, Medikation oder Komorbidität vor.

4.2.2 Body Sensations Questionnaire

Im BSQ wurden im Mittel eine Punktzahl von 2,72 (SD= 0,93) erreicht. Dieses Ergebnis entspricht dem Mittelwert für Patienten mit einer Panikstörung, der im Manual angegeben wird mit 2,60 (SD= 0,72).

4.2.3 Agoraphobic Cognitions Questionnaire

Im ACQ wurde im Mittel ein Wert von 2,12 (SD= 0,88) erreicht. Auch dieses Ergebnis entspricht dem im Manual für Patienten mit einer Panikstörung angegebenen Richtwert von 2,02 (SD= 0,61).

4.2.4 State-Trait-Angstinventar

Anhand des STAI wurden im Mittel 48,8 Punkte (SD= 12,7) ermittelt. Für die weiblichen Patienten lag der Mittelwert bei 50,3 (SD= 13,4), für die männlichen bei 46,5 (SD= 12,1). Vergleicht man nun diese ermittelten Werte mit den im Manual angegebenen Normwerten von 36,85 (SD= 9,5) für Frauen und 34,59 (SD= 8,92) für Männer, wird

eine erhöhte Trait-Angst der Patientengruppe deutlich. Es bleibt zu beachten, dass der Test zur groben Beurteilung der Abweichung der Trait-Angst von der Norm dient.

4.2.5 Differentielle Affektskala

Die Differentielle Affektskala wurde in beiden Gruppen durchgeführt, um das aktuelle Befinden der Patienten und Normprobanden während der Untersuchung zu vergleichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 4 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich für Freude, Angst und Scham.

Tabelle 4: Vergleich der aktuellen Befindlichkeit der Patienten und Normprobanden während der fMRT Untersuchung gemessen mit der Differentiellen Affektskala

Emotion	Patienten Mittelwert (SD)	Normprobanden Mittelwert (SD)	Signifikanz
Interesse	6,50 (1.79)	6,80 (1.24)	n.s.
Freude	1,30 (1.26)	2,75 (1.65)	0,003
Überraschung	2,80 (1.50)	3,55 (1.98)	n.s.
Trauer	0,75 (1.11)	0,25 (0.1)	n.s.
Wut	0,20 (0.52)	0,00 (0.00)	n.s.
Ekel	0,35 (0.87)	0,40 (0.75)	n.s.
Verachtung	0,20 (0.52)	0,50 (0.76)	n.s.
Angst	3,00 (2.57)	1,70 (1.26)	0,050
Scham	0,80 (1.15)	0,20 (0.41)	0,034
Schuld	0,45 (0.88)	0,10 (0.44)	n.s.

n.s. = nicht signifikant, SD = Standardabweichung

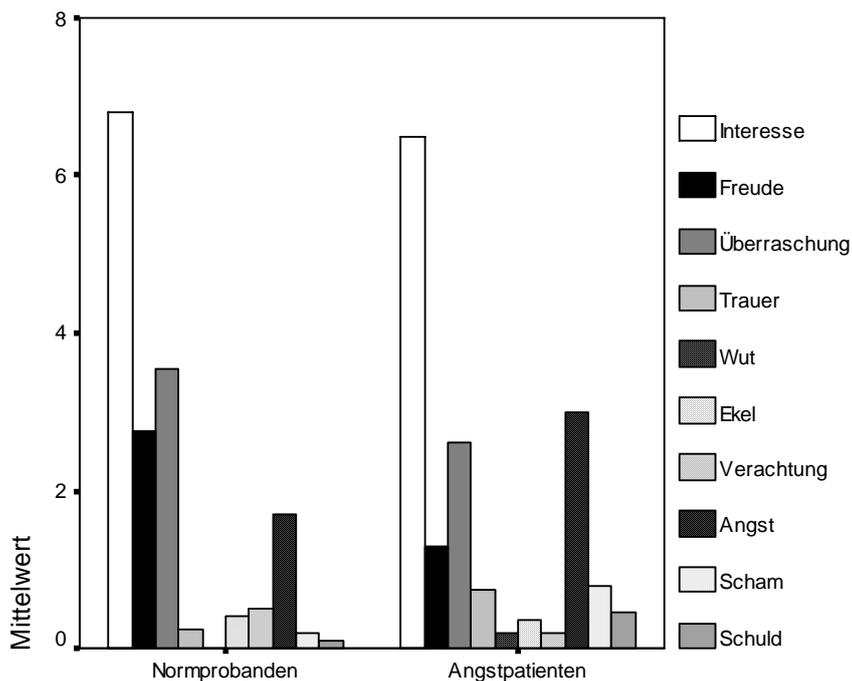


Abbildung 4: Graphische Darstellung der aktuellen Befindlichkeit der Patienten und Normprobanden während der fMRT Untersuchung gemessen mit der Differentiellen Affektskala

4.3 Funktionelle MRT: Auswertung der ROI-Aktivierungsdaten

Die Aktivierungsvergleiche zwischen Patienten und Normprobanden erfolgten als multifaktorielle univariate Varianzanalyse (ANOVA) in einem 2 (Gruppe: Patient oder Normproband) x 3 (Emotion: ärgerlich, freudig, ängstlich) x 2 (Lateralität: rechts oder links) x 2 (Bedingung: maskiert oder unmaskiert) Design.

4.3.1 Amygdala

Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die oben angegebenen Bedingungen.

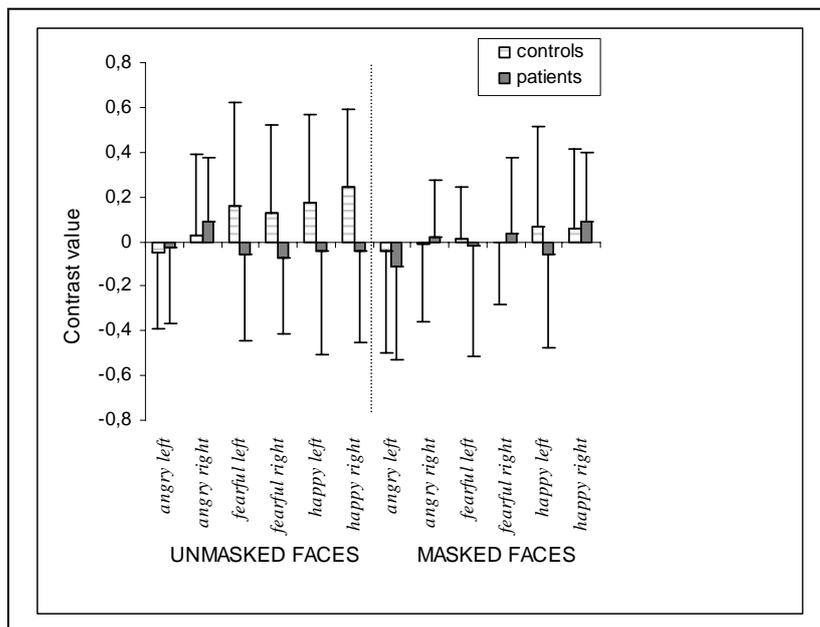


Abbildung 5: Amygdalaaktivierung in der Gruppe der Patienten und Kontrollen bei der Präsentation von emotionalen im Vergleich zu neutralen Gesichtern für maskierte und unmaskierte Stimuli

4.3.2 Anteriore Cingulum

Für das anteriore Cingulum ergab sich ein signifikanter Effekt ($F=5,57$; $df=1$; 38 ; $p<0,05$). Insgesamt waren die Aktivierungen bei Patienten mit einer Panikstörung höher als bei den gesunden Kontrollpersonen. Es fanden sich signifikante Interaktionen zwischen Lateralität und der Gruppe ($F=17,87$; $df=1$; 38 ; $p<0,001$), dem emotionalen Gesichtsausdruck, Lateralität und der Gruppe ($F=8,45$; $df=2$; 37 ; $p=0,001$); und Sichtbarkeit, emotionalem Gesichtsausdruck und der Gruppe ($F=4,71$; $df=2$; 37 ; $p<0,05$). Ergebnisse der post-hoc Tests zeigen, dass Patienten mit einer Panikstörung eine höhere Aktivierung (0,081) im linken anterioren Cingulum bei maskierten wütenden Gesichtern haben als die gesunden Kontrollpersonen (-0,115) ($p<0,05$). Unmaskierte wütende Gesichter rufen bei Panikpatienten im rechten anterioren Cingulum höhere Aktivierungen (0,205) verglichen mit den gesunden Probanden (-0,093) hervor ($p<0,001$).

Außerdem zeigten Patienten mit Panikstörung im rechten anterioren Cingulum höhere Aktivierungen (0,303) als die gesunden Kontrollen (-0,104) für maskierte ängstliche Gesichter ($p < 0,001$). Schließlich wurden im rechten anterioren Cingulum für unmaskierte ängstliche Gesichter bei Panikpatienten höhere Aktivierungen (0,175) verzeichnet als bei Gesunden (-0,108) ($p < 0,001$).

Es wurden keine Aktivierungsunterschiede im anterioren Cingulum bzgl. maskierter und unmaskierter freudiger Gesichter gefunden. Eine $2 \times 3 \times 2 \times 2$ Analyse der Varianz der Aktivierungen bei Panikpatienten ohne Komorbidität, verglichen mit denen mit Komorbidität, zeigte keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend ergaben die Befunde im anterioren Cingulum bei Patienten mit einer Panikstörung bei bedrohungsrelevanten Stimuli rechtslateralisiert eine stärkere Aktivierung im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.

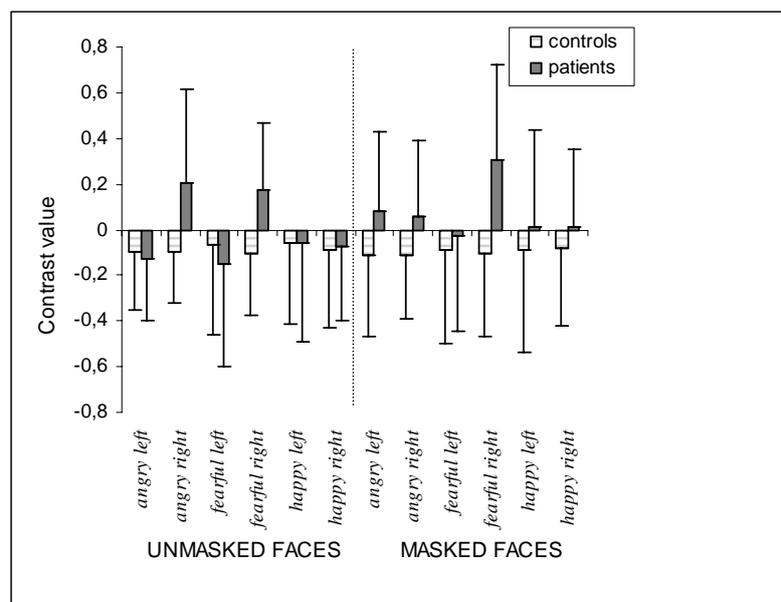


Abbildung 6: Aktivierung des anterioren Cingulums bei der Präsentation von emotionalen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Gesichtern in Hinsicht auf Gruppe, Emotion, Sichtbarkeit und Lateralität, * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

4.3.3 Medialer orbitofrontaler Kortex

Für den medialen orbitofrontalen Kortex wurden keine signifikanten Effekte gefunden.

4.3.4 Lateraler orbitofrontaler Kortex

Für den lateralen orbitofrontalen Kortex konnte eine signifikante Interaktion zwischen Sichtbarkeit und Gruppe gezeigt werden ($F=8,78$; $df=1$; 38 ; $p<0,01$). Bei den Patienten mit der Panikstörung waren die Aktivierungen für die maskierten Emotionen ($0,079$) höher als für die unmaskierten Darbietungen ($-0,100$). Bei den gesunden Kontrollpersonen unterschieden sich die Aktivierungen für die Präsentationen der maskierten ($-0,006$) und unmaskierten ($0,032$) Stimuli nicht. Eine $2 \times 3 \times 2 \times 2$ Varianzanalyse der Aktivierungen ergab für die Subgruppen der Panikpatienten mit Komorbidität versus Panikpatienten ohne Komorbidität keinen signifikanten Effekt.

4.3.5 Dorsolateraler präfrontaler Kortex

Für den dorsolateralen präfrontalen Kortex konnte nur eine signifikante Interaktion zwischen Sichtbarkeit und der Gruppe gefunden werden ($F=8,26$; $df=1$; 38 ; $p<0,01$). Die Aktivierungen der Panikpatienten ($-0,003$) unterschieden sich nicht von denen der gesunden Probanden ($-0,109$) für die maskierten Reize.

Eine $2 \times 3 \times 2 \times 2$ Varianzanalyse der Aktivierungen der Patienten ergab für die Untergruppe Panikstörung mit Komorbidität versus Panikstörung ohne Komorbidität eine signifikante Interaktion bezüglich Sichtbarkeit, Emotion und Gruppe ($F=5,81$; $df=2$; 17 ; $p<0,05$). Bei den Panikpatienten ohne Komorbidität waren für die maskierten ängstlichen Gesichter die Aktivierungen höher ($0,069$) als für die unmaskierten ($-0,253$). In der Gruppe mit Komorbidität wurden unter gleichen Bedingungen keine Unterschiede beobachtet ($-0,058$ vs. $-0,006$). Die Aktivierungen durch die unmaskierten wütenden und ängstlichen Gesichter unterschieden sich nicht.

Aufgrund des Altersunterschiedes zwischen der Gruppe der Panikpatienten und der Gruppe der Normprobanden führten wir zusätzlich eine alterskorrigierte $2 \times 3 \times 2 \times 2$ Varianzanalyse durch. Dabei ergab sich kein Anhalt für einen signifikanten Effekt des Alters auf die Aktivierungen.

Da die Verarbeitung neutraler Reize bei Angststörungen kontrovers diskutiert wird, wurden auch die Aktivierungen durch neutrale Gesichter versus Kontrollbedingung

verglichen. Dabei ergaben sich für die hier untersuchten ROIs keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden.

Tabelle 5: Aktivierung des präfrontalen Kortex bei der Präsentation von emotionalen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Gesichtern in Hinsicht auf Gruppe, Emotion, Sichtbarkeit und Lateralität

ROI	Emotion	Sichtbarkeit	Lateralität	Patienten		Normprobanden	
				Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Dorso-lateraler präfrontaler Kortex							
	ängstlich	maskiert	links	0,0095	0,2674	-0,0965	0,2826
			rechts	-0,0015	0,2926	-0,1279	0,3030
	wütend	unmaskiert	links	-0,0805	0,3190	0,0095	0,2460
			rechts	-0,1795	0,3489	0,0065	0,2649
		maskiert	links	-0,0045	0,2125	-0,0785	0,1917
			rechts	-0,0010	0,2049	-0,1260	0,1609
	freudig	unmaskiert	links	-0,1230	0,1981	0,0015	0,2084
			rechts	-0,1210	0,2135	0,0005	0,2195
		maskiert	links	0,0095	0,2501	-0,1185	0,2871
			rechts	-0,0335	0,2742	-0,1080	0,2823
		unmaskiert	links	-0,1020	0,2776	0,0305	0,2776
			rechts	-0,1860	0,3349	0,0345	0,2420
Medialer orbito-frontaler Kortex							
	ängstlich	maskiert	links	-0,0395	0,4117	-0,2220	0,5206
			rechts	-0,0235	0,3781	-0,1910	0,4539

		unmaskiert	links	-0,0315	0,5968	-0,1825	0,6244
			rechts	-0,0465	0,4849	-0,0505	0,5292
wütend	maskiert	links	0,0760	0,4029	-0,1985	0,6480	
		rechts	0,1000	0,2719	-0,1690	0,4905	
	unmaskiert	links	-0,0585	0,5629	-0,0235	0,3521	
		rechts	-0,0480	0,4361	-0,0585	0,5629	
freudig	maskiert	links	0,0620	0,3881	-0,0020	0,5264	
		rechts	0,0140	0,3595	0,0065	0,4711	
	unmaskiert	links	0,2150	0,4981	0,0505	0,5706	
		rechts	0,1565	0,3895	0,0820	0,5039	
<hr/>							
lateral							
orbitaler							
frontaler							
Kortex	ängstlich	maskiert	links	-0,0185	0,2712	-0,1370	0,3922
			rechts	-0,0195	0,2652	-0,2195	0,3118
		unmaskiert	links	-0,0400	0,3063	-0,0630	0,3383
			rechts	-0,1345	0,3627	-0,0050	0,4233
wütend	maskiert	links	-0,0410	0,2623	-0,1295	0,2735	
		rechts	-0,0310	0,2123	-0,2495	0,3052	
	unmaskiert	links	-0,1090	0,3000	0,0530	0,2422	
		rechts	-0,0945	0,2598	0,0585	0,4174	
freudig	maskiert	links	-0,0815	0,2625	-0,1155	0,4000	
		rechts	-0,0915	0,2748	-0,1740	0,3141	
	unmaskiert	links	-0,0895	0,4130	0,0905	0,2643	
		rechts	-0,1355	0,3934	0,0585	0,3634	

4.4 Korrelationen

Aufgrund früherer Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen aktueller Befindlichkeit und Amygdalaaktivierung beschrieben wurde, wurden auch in dieser Untersuchung die Zusammenhänge zwischen aktueller Angst (HAMA), Depressivität (HAMD), sowie dem STAI Gesamtscore als sog. Trait Marker und der Höhe der Amygdalaaktivierung in der Patientengruppe untersucht.

Es ergaben sich keinerlei signifikante Korrelationen zwischen der aktuellen Befindlichkeit und den Amygdalaaktivierungen auf maskierte emotionale Gesichter.

Interessanterweise korrelierte die Amygdalaaktivierung auf unmaskierte neutrale Gesichter vs. Kontrollstimulus positiv mit der aktuellen Befindlichkeit, gemessen mit der HAMA (links: $r = 0,505$, $p < 0,05$; rechts: $r = 0,474$, $p < 0,05$) und der HAMD (links: $r = .645$, $p < 0,005$; rechts: $r = 0,594$, $p < 0,01$).

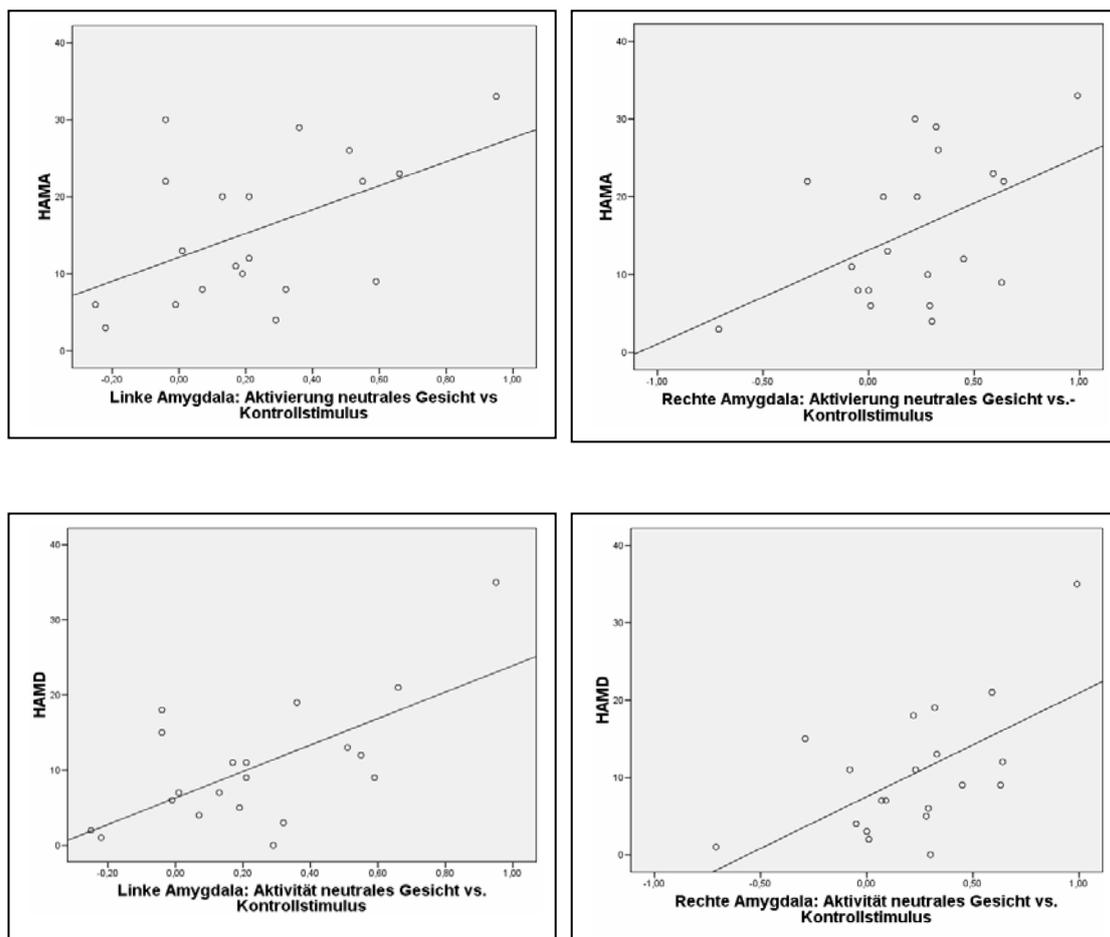


Abbildung 7: Korrelationen zwischen aktueller Angst und Depressivität (HAMA, HAMD) und der Aktivierung der linken und rechten Amygdala

Die negativen Korrelationen zwischen der linken Amygdalaaktivierung bei unmaskierten ängstlichen vs. neutralen Gesichtern und der HAMA ($r = -0,593$, $p < 0,01$; Abb. 8) und der HAMD ($r = -0,583$, $p < 0,01$; Abb. 8) und die negativen Korrelationen zwischen der Amygdalaaktivierung bei freudigen vs. neutralen Gesichtern und Ängstlichkeit (HAMA; $r = -0,449$ und $-0,522$, $p < 0,05$) bzw. Depressivität (HAMD; $r = -0,524$ und $-0,514$, $p < 0,05$) sind daher am ehesten durch die stärkere Aktivierung der Patienten auf neutrale Gesichter verursacht.

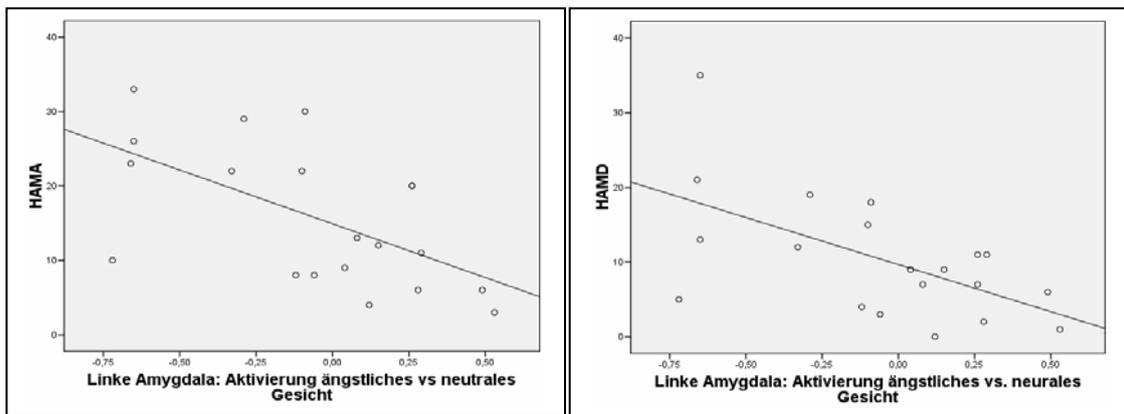


Abbildung 8: Korrelationen zwischen aktueller Angst und Depressivität (HAMD, HAMA) und der Aktivierung der linken Amygdala auf ängstliche Gesichter

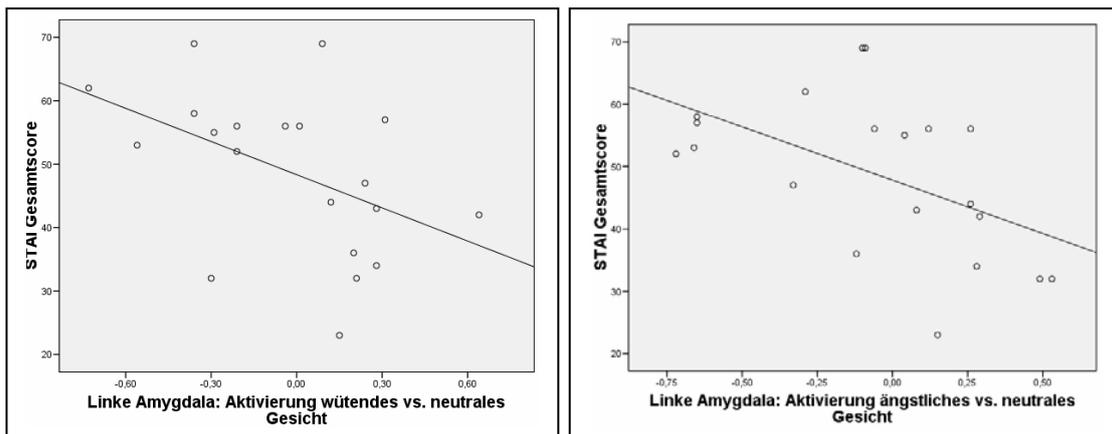


Abbildung 9: Korrelationen zwischen STAI Gesamtscore und der Aktivierung der linken Amygdala auf wütende und ängstliche Gesichter

Die Ängstlichkeit als sog. trait, gemessen mit dem STAI-Gesamtscore, korrelierte negativ mit der linken Amygdalaaktivierung bei der Präsentation unmaskierter wütender vs. neutraler Gesichter ($r = -0,469$; $p < 0,05$), ängstlicher vs. neutraler Gesichter ($r = -0,597$, $p < 0,05$) und freudiger vs. neutraler Gesichter ($r = -0,495$; $p < 0,05$).

5 Diskussion

In dieser Studie wurde erstmalig die automatische Verarbeitung emotionaler Stimuli bei Patienten mit einer Panikstörung mit Hilfe der funktionellen MRT untersucht, wobei maskierte emotionale Gesichter als Stimulusmaterial dienten. Für die Untersuchung der kontrollierten emotionalen Stimulusverarbeitung wurden dieselben Gesichter unmaskiert gezeigt.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist eine stärkere Aktivierung des anterioren Cingulums bei den Patienten mit einer Panikstörung während der supra- und subliminalen Präsentation von bedrohungsrelevanten Stimuli im Vergleich zu gesunden Probanden. Entgegen der Hypothese einer stärkeren Amygdalaaktivierung im Sinne einer höheren Reagibilität des Angstnetzwerkes bei Patienten mit einer Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurden keine signifikanten Unterschiede der Amygdalaaktivierungen zwischen beiden Gruppen gefunden. In dem postulierten Angstnetzwerk (vgl. auch Abb. 1) spielt das anteriore Cingulum eine zentrale Rolle als Schaltstelle zwischen den subkortikalen Strukturen des limbischen Systems, z.B. der Amygdala und kortikalen Hirnarealen wie dem präfrontalen und parietalen Kortex. Sowohl tierexperimentelle als auch funktionelle Untersuchungen bei Menschen haben gezeigt, dass in diesem Netzwerk eine kognitive Modifikation bzw. Kontrolle von Emotionen stattfindet, die über das anteriore Cingulum gesteuert wird. Vorzustellen ist beispielsweise eine Inhibition des anterioren Cingulums durch den präfrontalen Kortex, um auf diesem Weg z.B. negative Emotionen zu unterdrücken. Vor diesem Hintergrund könnte die erhöhte Aktivierung des anterioren Cingulums auf eine verminderte Inhibition durch den präfrontalen Kortex in der Patientengruppe hindeuten. Weiterhin wird dem anterioren Cingulum eine entscheidende Rolle in der Aufmerksamkeitsregulation zugesprochen, sodass eine stärkere Aktivierung in diesem Areal auch für eine stärkere Aufmerksamkeitsgenerierung sprechen könnte. Die Spezifität des Aktivierungsmusters für bedrohungsrelevante Reize unterstützt ebenfalls die Annahme einer veränderten Emotionsverarbeitung furchtrelevanter Stimuli bei Patienten mit einer Angsterkrankung. Für die freudigen Gesichter fanden sich keine Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

Diese Ergebnisse lassen sich mit den Befunden bisheriger bildgebender Studien bei Patienten mit einer Panikstörung gut in Einklang bringen. So beschrieben Bystritsky et al. (2001) bei Patienten mit einer Panikstörung eine erhöhte Aktivierung des anterioren und posterioren Cingulums, nachdem sie aufgefordert wurden, sich im MRT

Situationen großer Angst vorzustellen. In einer Studie von Maddock et al. (2003) zeigten Patienten mit einer Panikstörung im Vergleich zu Kontrollprobanden bei der Präsentation von bedrohungsrelevanten vs. neutralen Begriffen ebenfalls eine höhere Aktivierung im posterioren Cingulum. Auch Amir et al. (2005) konnten bei Patienten mit einer Spinnenphobie eine erhöhte Aktivierung des anterioren Cingulums während der Präsentation von Gesichtern mit dem emotionalen Ausdruck von Ekel zeigen.

Außerdem weisen Ergebnisse von Interventionsstudien auf die Bedeutung des anterioren Cingulums für die Verarbeitung von aversiven Reizen hin. In einer Untersuchung von Straube et al. (2006) zeigten Patienten mit einer Spinnenphobie nach einer erfolgreichen kognitiven Verhaltenstherapie eine verringerte Aktivierung des anterioren Cingulums. Sakai et al. (2005) wiesen bei Panikpatienten ebenfalls nach einer kognitiven Verhaltenstherapie einen niedrigeren Glucoseverbrauch im anterioren Cingulum, verglichen mit dem Verbrauch vor der Behandlung, nach. In einer Studie von Benkelfat et al. (1995) kam es nach der intravenösen Gabe des anxiogenen CCK4 zu einer erhöhten Aktivierung des anterioren Cingulums bei gesunden Probanden.

Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen stehen die von Pillay et al. (2006a; b). Sie beschrieben eine höhere Aktivierung der Amygdala und des anterioren Cingulums bei Normprobanden im Vergleich zu Patienten mit einer Panikstörung während der Präsentation ängstlicher Gesichter, während freudige Gesichter zu einer stärkeren Aktivierung des anterioren Cingulums bei den Patienten führten. Ein möglicher Grund für diese differenten Befunde könnten die unterschiedlichen Studienbedingungen sein. So war bei Pillay et al. (2006a, b) die aktuelle Medikation mit Benzodiazepinen kein Ausschlusskriterium wie in dieser Studie. Es ist davon auszugehen, dass durch den anxiolytischen Effekt der Benzodiazepine die Amygdalaaktivität beeinflusst wird, und dass über diese Veränderungen ein Einfluss auf die Aktivität präfrontaler Bereiche, die zu dem Angstnetzwerk gehören, erfolgt (Paulus et al., 2005). Die Einnahme von Benzodiazepinen führte deshalb in unserer Studie zum Ausschluss.

In dieser Studie wurden entgegen der Hypothese keine signifikanten Unterschiede der Amygdalaaktivierungen zwischen der Patienten- und Probandengruppe gefunden. Obwohl das Konzept des Angstnetzwerkes eine verstärkte Amygdalaaktivierung bei Angsterkrankungen sehr plausibel macht, konnten auch in anderen Studien keine erhöhten Amygdalaaktivierungen auf bedrohungsrelevante Reize beobachtet werden (Maddock et al., 2003, Bystritsky et al., 2001, Pillay et al., 2006 a und b). Als eine mögliche Ursache hierfür wurde diskutiert, dass die Amygdala im Rahmen des Blockdesigns habituiert. So hatten Morris et al. (2001) eine erniedrigte

Amygdalaaktivität bzw. eine Habituation der Aktivierung während der Präsentation angstauslösender Reize beschrieben. Auch wenn der Habituationseffekt inzwischen kontrovers diskutiert wird, würde die postulierte Aufgabe der Amygdala als rasch reagierende Evaluationsstruktur unbekannter Reize bzw. Stimuli dafür sprechen, dass im Verlauf des 30s dauernden Blockdesigns diese Aktivierungseffekte verschwinden könnten.

Das Blockdesign wurde in dieser Untersuchung gewählt, da es den Vorteil einer Addierung der Aktivierungen bietet, sodass auch kleinste Aktivierungsveränderungen sichtbar gemacht werden können. Dies ist bei Studien, in denen es um differentielle und, wie in unserer Untersuchung, subliminale emotionale Aktivierungsunterschiede geht, besonders wichtig. Ein Nachteil des hier gewählten Blockdesigns ist die bereits angesprochene Möglichkeit der Habituation, die im Mittel zu einer niedrigeren Aktivierung führen würde.

Die Aktivierungsmuster, die durch die maskierten emotionalen Stimuli hervorgerufen wurden, geben Aufschluss über die automatische Informationsverarbeitung, da diese bei Angsterkrankungen durch eine erhöhte Aufmerksamkeit auf bedrohungsrelevante Reize verändert sein soll. In der Gruppe der Panikpatienten führten maskierte bedrohungsrelevante ärgerliche und ängstliche Gesichter zu höheren Aktivierungen im linken bzw. rechten anterioren Cingulum im Vergleich zu den Normprobanden.

Auch Killgore et al. (2004) beschrieben, allerdings bei Gesunden, eine erhöhte Aktivierung des linken anterioren Cingulums während der Präsentation von maskierten traurigen Gesichtern. Dieser Befund unterstützt die Annahme, dass es auch bei der so genannten automatischen Informationsverarbeitung emotionaler Stimuli zur Aktivierung kortikaler Hirnareale, in diesem Fall dem anterioren Cingulum, kommen kann. Die Autoren gehen davon aus, dass es bereits vor der bewussten Wahrnehmung von affektiven Reizen zu einer Abwägung des Grades an Bedrohung kommt, an der die Amygdala und das Cingulum beteiligt sind (Killgore et al., 2004). Etkin et al. (2004) konnten außerdem zeigen, dass das Persönlichkeitsmerkmal Ängstlichkeit, die sogenannte Trait-Angst, mit der Amygdalaaktivierung auf maskierte ängstliche Gesichter korreliert.

In dieser Studie korrelierte in der Patientengruppe die Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter mit dem aktuellem Befinden, das mittels der Hamilton-Skalen für Angst und Depression erfasst wurde, d.h. je ängstlicher bzw. depressiver die Patienten waren, desto stärkere Amygdalaaktivierungen zeigten sie. Diese Befunde passen zu bisher publizierten Mustern bei gesunden Probanden. Somerville et al. (2004) zeigten

diesen in ihrer Studie freudige und neutrale Gesichter und beschrieben eine negative Korrelation zwischen der aktuellen Angst (state) und der Amygdalareaktion auf freudige vs. neutrale Gesichter, wobei dieser Zusammenhang verursacht wurde durch die positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der aktuellen Ängstlichkeit und der Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter. Diskutiert wurde von den Autoren, dass die so genannten neutralen Gesichter im Vergleich zu den freudigen Gesichtern eher als negativer Stimulus erlebt bzw. wahrgenommen wurden. Die erhöhte Vigilanz von Patienten mit Angsterkrankungen auf bedrohungsrelevante Stimuli und ein negativer Bias in der Bewertung von Stimuli könnte eine Erklärung für den von uns gefundenen Zusammenhang zwischen Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter und aktueller Befindlichkeit sein.

Bishop et al. (2004) untersuchten die Modulation der Amygdalaantwort auf unerwartete bzw. erwartete bedrohungsrelevante Stimuli in Abhängigkeit von der State-Angst. Es wurden 27 gesunde Probanden mittels des fMRT untersucht, indem ihnen ängstliche Gesichter und Fotos von Häusern gezeigt wurden. Die Amygdalaaktivierung links bei ängstliche versus neutrale Gesichter korrelierte positiv mit der aktuellen Angst (state). Dieses Ergebnis passt zu der positiven Korrelation zwischen der Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter (versus Kontrollen) und aktueller Angst und Depressivität, besonders wenn der Stimulus als bedrohlich gewertet wird. Bishop untersuchte zudem erwartete versus unerwartete ängstliche Reize. Hier lag eine negative Beziehung zu der aktuellen Angst vor. Sehr ängstliche Probanden zeigten eine erhöhte Amygdalaantwort auf erwartete und unerwartete ängstliche versus neutrale Reize, während die wenig ängstlichen nur bei erwarteten ängstlichen Reizen eine Erhöhung der Amygdalaaktivität zeigten. Dies deutet darauf hin, dass die Amygdalaaktivität von der bereits vorherrschenden Emotion abhängig ist und bei einer niedrigen State-Angst stärker moduliert wird als bei einer erhöhten. Dies würde die Vermutung bestärken, dass die Amygdala bei erhöhter Angst weniger modulierbar ist und es auf diesem Weg zu einer Entkopplung bei der Verarbeitung von aversiven Stimuli kommt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Amygdala auch auf positive Stimuli reagiert und es wurde postuliert, dass sie eine Art Evaluationsaufgabe erfüllt und alle uns umgebenden neuen Stimuli bzgl. ihrer Wertigkeit einordnet bzw. weiterleitet (Davis et al., 2001; Whalen et al., 2001). Die neuronale Reaktion auf bedrohungsrelevante Stimuli scheint dabei allerdings wesentlich festgelegter und normierter zu sein als die Reaktionen auf positive Reize. So beschrieben auch Canli et al. (2002) die Amygdalaaktivierungen auf freudige Gesichter als flexibler und individuell unterschiedlicher.

Aus Rekrutierungsgründen ergab sich leider ein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen (Patienten: 36,7 Jahre, SD= 9,4; Normprobanden: 24,9 Jahre, SD= 2,6), wobei insgesamt in der älteren Gruppe der Patienten keiner älter als 50 Jahre war. Dies ist von Bedeutung, da in den Emotionsstudien, in denen altersspezifische Aspekte auf Aktivierungsmuster untersucht wurden, bisher eine untere Altersgrenze von 55 - 60 Jahren gesetzt wurde. Grundsätzlich ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Hirnleistung und auch die Hirndurchblutung abnimmt, wobei eine große interindividuelle Variabilität wahrscheinlich ist. Cabeza et al. (2004) z.B. verglichen Aktivierungsdaten von je 20 jüngeren und älteren Probanden und konnten bei den älteren Probanden schwächere Signale im hippocampalen und occipitalen Bereich sowie eine stärkere Aktivität im präfrontalen Kortex nachweisen. Um eine mögliche Beeinflussung der Aktivierungsdaten durch das Alter der Probanden auszuschließen, führten wir eine für das Alter korrigierte 2 x 3 x 2 x 2 (ANOVA) Varianzanalyse für alle in dieser Studie untersuchten ROIs durch. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Beziehungen zwischen Aktivierung der jeweiligen ROI und Alter der Probanden beider Gruppen. Demnach ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie nicht durch den Altersunterschied der untersuchten Gruppen beeinflusst wurden.

Auch die von uns gewählte Methodik der ROI Analyse erhöht die statistische Power der Untersuchung, da die Anzahl der Vergleiche durch die Beschränkung auf umschriebene Hirnareale geringer ist als bei einer Ganzkopfuntersuchung, d.h., da statistische Tests nur für einige interessierende, festgelegte ROIs durchgeführt werden, lässt sich der Fehler erster Art besser kontrollieren. Die zu untersuchenden ROIs wurden in dieser Studie hypothesengeleitet festgelegt.

Die Aktivierungen der Patienten mit einem SSRI unterschieden sich nicht signifikant von denen ohne Medikation, sodass davon auszugehen ist, dass die Medikation keinen Einfluss auf die Aktivierungsmuster hat. Auch ergab sich kein Anhalt dafür, dass durch die Komorbidität einer Sozialen Phobie die Aktivierungen beeinflusst wurden.

Unserem Wissensstand nach ist dies die erste Studie, die die automatische und kontrollierte Verarbeitung von emotionalen Stimuli bei Patienten mit einer Panikstörung in einer solch großen Gruppe untersucht hat.

Als Hauptbefund ergab sich eine stärkere Aktivierung des anterioren Cingulums bei maskierten und unmaskierten bedrohungsrelevanten Stimuli in der Patientengruppe im Vergleich zu Normprobanden. Die Aktivierungen in der Amygdala unterschieden sich nicht. Es fand sich kein Anhalt für einen signifikanten Einfluss der Medikation oder der

Komorbidität. Allerdings ergab sich eine negative Korrelation innerhalb der Patientengruppe zwischen der aktuellen Angst- und Depressionssymptomatik und der linken Amygdalaaktivierung bei unmaskierten ängstlichen, im Vergleich zu neutralen, Gesichtern. Interessanterweise korrelierte die aktuelle Angst- und Depressionssymptomatik außerdem positiv mit der beidseitigen Amygdalaaktivierung auf unmaskierte neutrale Gesichter.

Unsere Ergebnisse einer erhöhten Aktivierung des anterioren Cingulums auf bedrohungsrelevante Stimuli könnten im Sinne einer verstärkten „top-down“ Regulation der Panikpatienten auch in der automatischen Informationsverarbeitung interpretiert werden. Eine stärkere Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter in Abhängigkeit von der aktuellen Ängstlichkeit wurde bereits bei gesunden Probanden beschrieben.

6 Zusammenfassung

In der Diskussion um die Ätiologie der Panikstörung wird unter anderem ein dysfunktionales kortikales und subkortikales Angstnetzwerk postuliert, das nicht nur die Entstehung, sondern auch die Aufrechterhaltung pathologischer Angstreaktionen unterstützt. Dabei entstehen durch eine Hyperreagibilität bzw. Hypersensitivität auf bedrohungsrelevante Reize klinisch verstärkte körperliche Symptome, auf neuronaler Ebene zeigen sich verstärkte Aktivierungen der cerebralen Strukturen des Angstnetzwerkes, so wird unter anderem eine verstärkte Aktivierung der Amygdala angenommen. Da in der Verarbeitung bedrohungsrelevanter Stimuli die frühe automatische Informationsverarbeitung eine große Rolle spielt, geht man von einer Störung der Informationsverarbeitung bereits in dieser Phase aus.

Mit der funktionellen Magnetresonanztomografie ist die, wenn auch indirekte, in - vivo Darstellung der neuronalen Aktivität während der Präsentation emotionaler Stimuli möglich geworden, erste Studien haben Aufschluss über den cerebralen Angstkreislauf gegeben.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer Panikstörung (n= 20) und gesunden Probanden (n= 20) im 3 Tesla MRT ängstliche, wütende, freudige und neutrale Gesichter maskiert und unmaskiert im Blockdesign präsentiert. In einer ROI Analyse wurden Aktivierungen in der Amygdala, dem anterioren Cingulum und dem orbitofrontalen, dem ventromedialen und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex quantifiziert und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Klinische Parameter sowie die Psychopathologie zum Untersuchungszeitpunkt wurden mit standardisierten Messinstrumenten erfasst.

Als Hauptbefund ergab sich eine stärkere (linkslateralisierte) Aktivierung des anterioren Cingulums bei maskierten und unmaskierten bedrohungsrelevanten Stimuli in der Patientengruppe im Vergleich zu Normprobanden. Die Aktivierungen in der Amygdala unterschieden sich nicht. Es fanden sich keine Anhaltspunkte für einen signifikanten Einfluss der Medikation oder der Komorbidität. Allerdings ergab sich eine negative Korrelation innerhalb der Patientengruppe zwischen der aktuellen Angst- und Depressionssymptomatik und der linken Amygdalaaktivierung bei unmaskierten ängstlichen, im Vergleich zu neutralen, Gesichtern. Interessanterweise korrelierte die aktuelle Angst- und Depressionssymptomatik außerdem positiv mit der beidseitigen Amygdalaaktivierung auf unmaskierte neutrale Gesichter.

Unsere Ergebnisse einer erhöhten Aktivierung des anterioren Cingulums auf bedrohungsrelevante Stimuli könnten im Sinne einer verstärkten „top-down“ Regulation der Panikpatienten auch in der automatischen Informationsverarbeitung interpretiert werden. Eine stärkere Amygdalaaktivierung auf neutrale Gesichter in Abhängigkeit von der aktuellen Ängstlichkeit wurde bereits bei gesunden Probanden beschrieben.

7 Tabellen der erhobenen Daten

	KM	M	HAMD	HAMA	ACQ	BSQ	STAI
1	SP	M	15	22	56	75	69
2	-	-	2	6	20	38	34
3	SP	M	7	13	14	36	43
4	SP	-	0	4	41	45	56
5	-	M	21	23	28	31	53
6	SP	-	3	8	38	43	56
7	SP	-	5	10	40	50	52
8	-	-	1	3	26	58	32
9	-	M	13	26	29	49	58
10	-	-	9	12	16	29	23
11	-	M	4	8	24	26	36
12	-	M	11	11	17	19	42
13	SP	M	35	33	31	61	57
14	SP	-	12	22	29	53	47
15	SP	M	9	9	27	35	55
16	-	M	19	29	62	73	62
17	SP	-	6	6	30	40	32
18	SP	-	7	20	23	51	44
19	SP	-	11	20	28	39	56
20	SP	M	18	30	37	73	69

Tabelle 6: Klinische Daten und psychopathologische Messinstrumente der Patientengruppe, KM: Komorbidität, SP: soziale Phobie, M: Medikation, HAMA: Hamilton-Angst-Skala, HAMD: Hamilton-Depressions-Skala, BSQ: Body Sensations Questionnaire, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, STAI: State-Trait-Angstinventar

Tabelle 7: ROI - Aktivierungen aller Bedingungen für die Patientengruppe (1-20) und die Normprobanden (21-40)

1. Zeichen: k: supraliminale Präsentation, e: subliminale Präsentation
2. und 3. Zeichen: Bedingungsvergleich: an: angry vs. neutral, ao: angry vs. no face, fn: fearful vs. neutral, fo: fearful vs. no face, hn: happy vs. neutral, ho: happy vs. no face
4. und 5. Zeichen: hirnanatomische ROI: a: Amygdala, fe: med. orbitofrontaler Kortex, fi: mid. Frontalkortex, fo: mid. orbitofrontaler Kortex, fu: Gyrus fusiforme, hi: Hippocampus, ac: anteriores Cingulum
6. Zeichen: hemisphärische Lateralität, l: links, r: rechts

8 Literaturverzeichnis

Amir N, Klumpp H, Elias J, Bedwell JS, Yanasak N, Miller LS (2005) Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing faces of disgust in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry*; May; 57(9): 975-81

Anderson AK, Cristoff K, Panitz D, DeRosa E, Gabrieli JD (2003) Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *J Neurosci* 23: 5627-5633

Andrade L, Eaton WW, Chilcoat HD (1996) Lifetime co-morbidity of panic attacks and major depression in a population-based study: age of onset. *Psychol Med* 26: 991-996

Armony JL, Corbo V, Clement MH, Brunet A (2005) Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *Am J Psychiatry*; Oct; 162(10): 1961-3

Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev.* Oct; 22(3): 229-44

Bandelow B (1995) Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 73-81

Bandelow B, Amering M, Benkert O, Marks I, Nardi AE, Osterheider M, Tannock C, Tremper J, Versiani M (1996a) Cardio-respiratory and other symptom clusters in panic disorder. *Anxiety* 2: 99-101

Bandelow B (Hrsg.) (2001) *Panik und Agoraphobie Diagnose, Ursache, Behandlung.* Springer Wien New York, S 96

Bandelow B, Späth C, Álvarez Tichauer G, Broocks A, Hajak G, Rütger E (2002) Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 43(4): 269-78

Benkelfat C, Bradwejn J, Meyer E, Ellenbogen M, Milot S, Gjedde A, Evans A (1995) Functional Neuroanatomy of CCK-4 induced anxiety in normal healthy volunteers. *Am J Psychiatry*; Aug; 152(8):180-4

Beringer J (1999) Experimental Run Time System. Version 3.28. User's manual. Frankfurt, Germany: BeriSoft

Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouloff C, Gorman JM, Eidelberg D (1998) Cerebral Glucose Metabolism in Women With Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 155:1178-1183

Bishop SJ, Duncan J, Lawrence AD (2004) State Anxiety Modulation of the Amygdala Response to Unattended Threat-Related Stimuli. *J Neurosci Nov*; 24(46): 10364-10368

Boshuisen ML, Ter Horst GJ, Paans AMJ, Reinders S, den Boer JA (2002) rCBF Differences between Panic Disorder Patients and Control Subjects during Anticipatory Anxiety and Rest. *Biol Psychiatry* 52: 126-135

Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Bruckner RL (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17: 875-887

Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY (2001) Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *NeuroReport* 12: 3953-57

Cabeza R (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 17: 85-100

Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L (2004) Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex* 14: 364-75

Chambless, D.L., Caputo, G.C., Bright, P., Gallagher, R. (1984), Assessment of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52: 1090-1097

Canli T, Silvers H, Whitfield SL, Gotlib IH, Gabrieli JD (2002) Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science* 296: 2191

Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LLB, Parvizi J, Hichwa RD (1999) The contribution of subcortical nuclei to processing of emotion and feeling. *Neuroimage* 9: 359

Davidson RJ (2000) Affective style, psychopathology and resilience: brain and plasticity. *Am Psychol*. Nov; 55(11): 1196-214

Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, Drevets WC, Farah MJ, Kagan J, Mc Celland JL, Nolen-Hoeksema S, Peterson BS (2002) Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* Sep 15; 52(6): 478-502

Davis M, Lang PJ, Ohman A (2000) Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord*. Dec 61(3): 137-59 Review

Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala. Vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6:13-34

De Beurs E, Garssen B, Buikhuisen M, Lange A, Van Balkom A, Van Dyck R (1994) Continuous monitoring of panic. *Acta Psychiatr Scand* 90: 38-45

Deckert J, Catalano M et al. (1999) Excess of high activity monoamine oxidase a gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*; 8: 621-624

Deckert J et Domschke K (2003) Genetische Befunde bei Angsterkrankungen; *Psychoneuro*;29(4): 154-158

Deckert J, Kühlenbäumer G et al. (2001) Chromosome 22q11.2 as a candidate gene locus: Association of the more active COMT-allele with panic disorder. *Am J Med Genet*; 105(7): 031

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* Feb; 118 (1): 279-306

Ekman P, Friesen WV (1976) *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists

Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J (2004) Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*; Dec; 44(6): 1043-55

Förstel H (Hrsg.) (2002) *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1. Aufl S 251

Fox E, Russo R, Bowles R, Dutton K (2001) Do threatening stimuli draw or hold visual attention in subclinical anxiety? *J Exp Psychol Gen* 130: 681-700

Friston KJ (1997) *Analysing Brain Images: Principles and overview*. In: *Functional Imaging with Magnetic Resonance*. Frackiowak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC (eds.) Human Brain Function, San Diego: Academic Press

Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A (1990) Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 6082-86

Gastpar MT, Kastper S, Linden M (2003) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer: 154-155

Gunning-Dixon FM, Gur RC, Perkins AC, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Chan RM, Loughhead JW, Alsop DC, Maldjian J, Gur RE (2003) Age-related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiol Aging* 24: 285-295

Habel U, Klein M, Shah NI, Toni I, Zilles K, Falkai P, Schneider F (2004) Genetic load on amygdala hypofunction during sadness in nonaffected brothers of schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 16: 1806-1813

Habel U, Klein M, Kellermann T, Shah NI, Schneider F (2005) Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *NeuroImage* 16: 206-214

Hamilton, M (1960) A Rating Scale for Depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 23: 56-62

Hamilton, M (1976) Hamilton Anxiety Scale. Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev.Ed. Rockville, Maryland, 193-198

Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR (2003) Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry*; Mar; 53(6): 494-501

Hettema JM, Neale MC et al. (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*; 158(10): 1568-1578

Hösing V, Kuhlenbäumer G et al. (2002) CCK Neurotransmitter system gene polymorphisms-association analysis in two independent German panic disorder samples. *Am J Med Gen*; 115(7): 837

Krohne H W, Egloff B (1999) Das Angstbewältigungsinventar. Manual, Frankfurt: Swets Test Services

Huettel SA, Singerman JD, McCarthy G (2001) The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage* 13:161-175

Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2004) Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage Apr*; 21(4): 1215-23

Klerman G, Hirschfeld M, AL WME (1993) Panic anxiety and its treatments. Washington, DC, American Psychiatric Press

Kushner MG, Beitman BD (1990) Panic attacks without fear: an overview. Behav Res Ther 28: 469-479

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ (1997b) Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust. Am J Psych 154: 926-933

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C D (1981), State-Trait- Angstinventar, Beltz Testgesellschaft, Weinheim

LeDoux J (1996), Emotional networks and motor control: a fearful view. Prog Brain Res. 107: 437-46 Review

Logothetis NK, Steinberg DL (1996) Visual object recognition. Annu Rev Neurosci; 19: 577-621 Review

Maddock RJ, Buonocore MH, Shawn JK, Garrett AS (2003) Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. NeuroReport 14: 325-328

Maier W, Lichtenstein D et al. (1993) A controlled family study in panic disorder. J Psychiatr Res; 27: 79-87

Merten J, Krause R (1993) DAS (Differentielle Affekt Skala). Arbeiten der Fachrichtung Psychologie der Universität des Saarlandes, Nr.137 Saarbrücken, Deutschland

Meyer JH, Swinson R, Kennedy SH, Houle S, Brown GM (2000) Increased left posterior parietal-temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. Psychiatry Res Neuroimaging Section 98: 133-143

Morris JS, Ohman A, Dolan RJ (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. Nature; Jun; 393(6684): 467-70

Morris JS, DeGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ (2001) Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain* 124: 1241-1252

Nakamura K, Kawashima r, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, Kojima S (1999) Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol*; Sep; 82(3): 1610-4

Nomura M, Ohira H, Haneda K, Iidaka T, Sadato N, Okada T, Yonekura Y (2004) Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. *Neuroimage*; Jan; 21(1): 352-63

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependant on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 9868-72

Paulus MP, Feinstein JS, Castillo G, Simmons AN, Stein MB (2005) Dose dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing. *Arch Psychiatry* 62: 282-288

Pessoa L, Mc Kenna M, Gutierrez E, Ungerleider LG (2002) Neural processing of emotional faces requires attention. *Proc Nat Acad Sci USA* 99: 97-113

Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J, Simpson N, Yurgelun-Todd DA (2006) fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *J Affect Disorder*; Aug 94(1-3): 178-81

Pillay SS, Rogowska J, Gruber SA, Simpson N, Yurgelun-Todd DA (2007) Recognition of happy facial affect in panic disorder: an fMRI study. *J Anxiety Disord* 21(3): 381-93

Prasko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, Novak T, Paskova B, Skrdlantova L, Belohlavek O, Hoschl C (2004) The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett* Oct; 25(5): 340-8

Raczkowski D, Kalat JW, Nebes R (1974), Reliability and validity of some handedness questionnaire items. *Neuropsychologia* 12: 43-47

Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, Mc Inerney SC, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK (2000) Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*; 47(9): 769-76

Reiser M, Semmler W eds. (1997) *Magnetresonanztomografie* 2. Aufl, Kap1; Berlin Heidelberg New York Springer

Rolls ET (2000) Précis of the brain and emotion. *Behav Sci. Apr*; 23(2): 177-91; discussion 199-233

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T (2005) Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*; Jun; 16(9): 927-31

Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M (2001) *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychiatrischer Störungen DSM-IV* (dt. Bearbeitung).

Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, Müller-Gärtner HW (1998) Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 34: 133-142

Schneider F, Habel U, Kessler C, Salloum JB, Posse S (2000) Gender Differences in regional cerebral activity during sadness. *Hum Brain Mapp* 9: 226-238

Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*; Nov; 50(9): 651-8

Somerville LH , Kim H, Johnstone T, Alexander AL, Whalen PJ (2004) Human Amygdala Responses During Presentation of Happy and Neutral Faces: Correlations with State Anxiety. *Biol Psychiatry*; 55: 897-903

Stein MB, Tancer ME, Uhde TW (1990) Major depression in patients with panic disorder: practical and theoretical implications. *J Affect Disord* 19: 287-296

Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner WH (2006) Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*; Jan; 29(1): 125-35

Talairach P, Tournoux J (1988) *A Stereotactic Co-planar Atlas of the Human Brain*. Thieme Stuttgart New York

Thayer JF and Lane RD (2000) A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* Dec; 61(3): 201-16 Review

Tisserand DJ, van Boxel MP, Pruessner JC, Hofman P, Evans AC, Jolles J (2004) A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex* 14: 966-973

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Technical Note, Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* 15: 273-289

Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, Mc Inerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activation without explicit knowledge. *J Neurosci* 18: 411-18

Whalen PJ, Shin LM, Mc Inerney SC, Fischer H, Wright CI Rauch SL (2001) A functional MRI study of human amygdala response to facial expressions of fear versus anger. *Emotion* 1: 70-83

WHO (1994) Weltgesundheitsorganisation – Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien. H. Dilling, W. Mombour, M.H. Schmidt, E. Schulte-Markwort (Hrsg.). Bern, Huber

Wittchen HU, Essau CA, Krieg JC (1991) Anxiety disorders: similarities and differences of comorbidity in treated and untreated groups. Br J Psychiatry Suppl: 23-33

Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M (1992) Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 241: 247-258

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, SKID-I Interviewheft und Beurteilungsheft, Hogrefe

9 Danksagung

Ich möchte mich in besonderem Maße bei Frau Dr. Patricia Ohrmann für ihre Unterstützung und Hilfe bei der Ausführung und Fertigstellung dieser Arbeit in jeglicher Hinsicht herzlich bedanken.

Meinen Dank möchte ich weiterhin Herrn Prof. Dr. Thomas Suslow, Herrn Jochen Bauer, Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Volker Arolt aussprechen.

