



Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk aus dem Gleichgewicht

–

Ein ‚imaging genetics‘ Modell der Panikstörung

[Disturbances in the homeostasis of the attentional network – an imaging genetics model of panic disorder]

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Neurowissenschaften

Vorgelegt von

Maximilian Johannes Geiger

aus

Fulda

Würzburg **2017**

Eingereicht am:

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Professor Dr. Peter Jakob

1. Betreuer: Professor Dr. Dr. Katharina Domschke, M.A. (USA)

2. Betreuer: Professor Dr. Paul Pauli

3. Betreuer: PD Dr. Susanne Neufang

4. Betreuer: PD Dr. Peter Klaver

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:



Rock on Top of Another Rock

Fischli/Weiss, 2013

*"Am schönsten ist das Gleichgewicht,
kurz bevor's zusammenbricht"*

Peter Fischli & David Weiss. *Rock on Top of Another Rock*. 2013. Installation view, Serpentine Gallery, London (8. März 2013 – 30. September 2014) © Andrew Davidson / Wikimedia Commons

Peter Fischli & David Weiss. *Stiller Nachmittag (Vorwort)*. Katalog zur Ausstellung in der Kunsthalle Basel und im Groninger Museum. Basel 1985

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis..... | 4 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 8 |
| Tabellenverzeichnis..... | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 9 |
| Zusammenfassung (Deutsch)..... | 11 |
| Abstract (English)..... | 13 |
| Einleitung | 15 |
| Allgemeine Einführung zur Panikstörung | 15 |
| Symptomatik, Klassifikation und Epidemiologie..... | 15 |
| Neurobiologie und Genetik | 16 |
| Psychologie und Psychophysiologie | 17 |
| Kognitiv-Behaviorale Aspekte..... | 18 |
| Neuropsychologie der Panikstörung..... | 19 |
| Neuronale Netzwerke..... | 21 |
| Neuronale Effekte psychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit Panikstörung..... | 24 |
| Ruhenetzwerke | 25 |
| Funktionell-bildgebende Genomik des Aufmerksamkeits-netzwerks bei Panikstörung..... | 26 |
| Intermediäre Phänotypen der Panikstörung..... | 26 |
| Alerting | 28 |
| Exekutive Aufmerksamkeit („Executive Control“)..... | 29 |
| Interozeptive Wahrnehmung und das Netzwerk der anterioren Insel | 32 |
| Das Aufmerksamkeitsnetzwerk als intermediärer Phänotyp von Angsterkrankungen | 35 |
| Neuropeptid S Rezeptor Gen (<i>NPSR1</i>)..... | 35 |
| Adenosin 2A Rezeptor Gen (<i>ADORA2A</i>) | 37 |
| Zusammenfassung und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung | 38 |
| Fragestellung und Hypothesen | 39 |
| Methode Studie 1..... | 44 |
| Versuchsteilnehmer..... | 44 |
| Rekrutierung und Einschlusskriterien | 44 |
| Genotypisierung | 45 |
| Verhaltensdaten und Fragebögen..... | 45 |
| Angstsensitivitätsindex (ASI) | 45 |
| State-Trait-Angst-Inventar (STAI)..... | 45 |

| | |
|--|----|
| Beck-Depressions-Inventar II (BDI) | 46 |
| Attentional Network Test (ANT) | 46 |
| fMRT Paradigma | 47 |
| Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT..... | 47 |
| MRT-Messung..... | 48 |
| Statistische Auswertung Verhaltensdaten und Fragebögen | 48 |
| Fragebögen | 48 |
| Attentional Network Test (ANT) | 49 |
| Statistische Vergleiche/Analysen | 49 |
| Statistische Auswertung der fMRT Daten | 49 |
| fMRT Vorverarbeitung | 49 |
| fMRT statistische 1 st -level Analysen | 50 |
| fMRT statistische 2 nd -level Analysen | 50 |
| Ergebnisse Studie 1 | 51 |
| Verhaltensdaten und Fragebögen..... | 51 |
| Attentional Network Test (ANT)..... | 51 |
| fMRT Paradigma | 52 |
| Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Alerting..... | 52 |
| Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Executive Control..... | 54 |
| Methode Studie 2..... | 55 |
| Versuchsteilnehmer..... | 55 |
| Rekrutierung und Einschlusskriterien | 56 |
| Genotypisierung | 56 |
| Verhaltensdaten und Fragebögen..... | 57 |
| Koffeinsensitivität..... | 57 |
| Weitere Fragebögen | 57 |
| Interozeptionsaufgabe | 57 |
| Attentional Network Test (ANT) | 58 |
| fMRT Paradigma | 58 |
| Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT..... | 58 |
| fMRT Ruhemessung (resting-state) | 58 |
| MRT-Messung..... | 59 |
| Statistische Auswertung Verhaltensdaten und Fragebögen | 59 |
| Fragebögen | 59 |
| Interozeptionsaufgabe | 59 |

| | |
|---|----|
| Attentional Network Test (ANT) | 60 |
| Statistische Vergleiche/Analysen | 60 |
| Statistische Auswertung der fMRT Daten | 60 |
| fMRT Vorverarbeitung | 60 |
| fMRT statistische 1 st -level Analysen | 60 |
| fMRT statistische 2 nd -level Analysen | 61 |
| Ergebnisse Studie 2 | 61 |
| Verhaltensdaten und Fragebögen | 61 |
| Interozeptionsaufgabe | 62 |
| Attentional Network Test (ANT) | 63 |
| fMRT Paradigma | 64 |
| Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Alerting | 64 |
| Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Executive Control | 64 |
| fMRT Ruhemessung (resting-state) | 66 |
| Methode Studie 3 | 67 |
| Versuchsteilnehmer | 67 |
| Versuchsplan | 69 |
| Verhaltensdaten und Fragebögen | 70 |
| Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) | 70 |
| Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ) | 71 |
| Attentional Control Scale (ACS) | 71 |
| Weitere Fragebögen | 71 |
| Psychotherapeutische Intervention | 71 |
| fMRT Paradigma | 72 |
| fMRT Ruhemessung (resting-state) | 72 |
| MRT-Messung | 72 |
| Statistische Auswertung Verhaltensdaten und Fragebögen | 72 |
| Fragebögen | 72 |
| Statistische Auswertung der fMRT Daten | 73 |
| fMRT Vorverarbeitung | 73 |
| Group independent component analysis (GICA) | 73 |
| fMRT statistische 2 nd -level Analysen | 75 |
| Ergebnisse Studie 3 | 75 |
| Verhaltensdaten und Fragebögen | 75 |
| HAM-A | 75 |

| | |
|---|-----|
| ASI | 76 |
| ACQ..... | 76 |
| ACS..... | 77 |
| Korrelationen | 77 |
| fMRT Ruhemessung (resting-state) | 78 |
| Fragebogen | 78 |
| Group independent component analysis (GICA)..... | 79 |
| Komponentenstruktur | 81 |
| Gruppeneffekt gPanikstörung vor Aufnahme der Therapie (T0) | 84 |
| Interaktionsanalyse Gruppe X Behandlungszeitpunkt..... | 86 |
| Interaktionsanalyse Behandlungserfolg X Behandlungszeitpunkt..... | 86 |
| Diskussion | 89 |
| Teil A: Grundlagenwissenschaftlicher Ansatz (Studie 1 und 2)..... | 89 |
| Das Alertingnetzwerk bei gesunden Risikogenotypträgern..... | 89 |
| <i>NPRS1</i> : | 89 |
| <i>ADORA2A</i> : | 91 |
| Das Executive Control (Konflikt) Netzwerk bei gesunden Risikogenotypträgern..... | 92 |
| <i>NPSR1</i> : | 92 |
| <i>ADORA2A</i> | 93 |
| Das Interozeptive Netzwerk bei gesunden Risikogenotypträgern | 95 |
| <i>ADORA2A</i> | 95 |
| Studie 1 und 2: Einschränkungen | 97 |
| Studie 1 und 2: Allgemeine Diskussion neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerke (Alerting und Executive Control als intermediärer Phänotyp?)..... | 99 |
| Teil B: Klinischer Ansatz (Studie 3) | 101 |
| Studie 3: Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Patienten mit Panikstörung im fMRT resting-state | 101 |
| Studie 3: Aufmerksamkeitskontrolle bei Patienten mit Panikstörung | 105 |
| Studie 3: Veränderlichkeit neuronaler Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Patienten mit Panikstörung im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie | 107 |
| Studie 3: Einschränkungen..... | 109 |
| Training von Aufmerksamkeitsnetzwerken – ein therapeutischer Baustein?..... | 110 |
| Implikationen und Allgemeine Diskussion: Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Angst und Angsterkrankungen | 113 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 Schematische Darstellung des ANT. | 47 |
| Abbildung 2 Haupteffekt Alerting und Executive Control..... | 52 |
| Abbildung 3 Gruppenunterschiede <i>NPSR1</i> Genotyp (TT, AT, AA) im Alertingnetzwerk. | 53 |
| Abbildung 4 <i>NPSR1</i> neuronale Effekte im Attentional Network Test (ANT)..... | 53 |
| Abbildung 5 <i>ADORA2A</i> neuronale Effekt im Attentional Network Test (ANT). | 65 |
| Abbildung 6 <i>ADORA2A</i> Effekte im interozeptiven Netzwerk..... | 66 |
| Abbildung 7 Veränderung der Symptomschwere nach Psychotherapie. | 76 |
| Abbildung 8 Aufmerksamkeitskontrolle (ACS) bei Patienten mit Panikstörung (PD) und gesunden Versuchspersonen (HC). | 77 |
| Abbildung 9 Ergebnisse des Fragebogens zur Ruhemessung. | 79 |
| Abbildung 10 Übersicht der Ruhenetzwerke. | 81 |
| Abbildung 11 Korrelation zwischen funktioneller Konnektivität im dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) und Aufmerksamkeitskontrolle (ACS)..... | 86 |
| Abbildung 12 Das Fronto-parietale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Panikstörung. | 88 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 Demographische und klinische Daten..... | 44 |
| Tabelle 2 Verhaltensdaten und Fragebögen | 51 |
| Tabelle 3 Verhaltensdaten Attentional Network Test (ANT) <i>NPSR1</i> | 51 |
| Tabelle 4 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) Alerting | 54 |
| Tabelle 5 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) Executive Control | 55 |
| Tabelle 6 Demographische und klinische Daten..... | 56 |
| Tabelle 7 Verhaltensdaten und Fragebögen | 62 |
| Tabelle 8 Verhaltensdaten Interozeptionsparadigma | 63 |
| Tabelle 9 Verhaltensdaten Attentional Network Test (ANT) <i>ADORA2A</i> | 63 |
| Tabelle 10 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) Alerting | 64 |
| Tabelle 11 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) Executive Control | 65 |
| Tabelle 12 Resting-state fMRT Ergebnisse | 67 |
| Tabelle 13 Demographische und klinische Daten und Medikation | 69 |
| Tabelle 14 Klinische Symptomschwere | 78 |
| Tabelle 15 Befinden während der Ruhemessung | 78 |
| Tabelle 16 Vergleich Komponentenstruktur mit Referenzdatensatz | 80 |
| Tabelle 17 Komponentenstruktur mit Aktivierungsgipfeln..... | 82 |
| Tabelle 18 Gruppeneffekte T0..... | 85 |
| Tabelle 19 Netzwerkveränderung in Abhängigkeit von Zeit und Gruppe | 87 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| <i>5-HTT</i> | Serotonintransportergen |
| aal | Automated anatomical labeling |
| ACC | Anteriorer cingulärer Kortex |
| ACQ | Agoraphobic cognitions questionnaire |
| ACS | Attentional control scale |
| ACT | Attentional control theory |
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung |
| <i>ADORA2A</i> | Adenosin 2A Rezeptorgen |
| <i>ADRA2A</i> | Alpha 2A adrenerge Rezeptorgen |
| ALM | Allgemeines lineares Modell |
| AMP | Attention modification program |
| ANCOVA | Analysis of covariance |
| ANOVA | Analysis of variance |
| ANT | Attentional network test |
| APA | American psychiatric association |
| ART | Artifact detection toolbox |
| AS | Angstsensitivität |
| ASI | Angstsensitivitäts-Index |
| BDI | Beck-Depressions-Inventar |
| BMI | Body mass index |
| BOLD | Blood-oxygenation-level-dependent |
| <i>CACNA1C</i> | L-Typ-Calciumkanal Gen |
| CCK | Cholezystokinin |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| COMT | Catechol O Methyltransferase |
| <i>CRHR1</i> | Cholezystokinin B Rezeptorgen |
| <i>DAT1</i> | Dopamin Transporter Gen |
| dIFPC | Dorsolateraler präfrontaler Kortex |
| DMN | Default Mode Netzwerk |
| <i>DRD4</i> | Dopamin Rezeptor Gen |
| DSM | Diagnostic and statistical manual of mental disorders |
| DTI | Diffusion tensor imaging |
| <i>DTNBP1</i> | Dystrobrevin-bindendes Protein Gen |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ERP | Ereigniskorrelierte Potentiale |
| FDR | False discovery rate |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FoV | Field of view |
| FWE | Family-wise error |
| FWHM | Full width at half maximum |
| GICA | Group independent component analysis |
| <i>GRIN2B</i> | N-methyl-D-Aspartat Rezeptor 2B Gen |
| HAM-A | Hamilton anxiety scale |
| HC | Healthy control (Kontrollgruppe) |
| HRV | Herzratenvariabilität |
| ICA | Independent component analysis |
| KVT | Kognitive Verhaltenstherapie |
| LC | Locus coeruleus |

| | |
|------------|---|
| M | Mittelwert |
| MAIA | Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MAO-A VNTR | Monoaminoxidase A Gen |
| mdl | Minimum description length criterion |
| MNI | Montreal National Institute |
| MPRAGE | Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NaSSA | Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum |
| NET | Noradrenalin Transporter Gen |
| NIRS | Nahinfrarotspektroskopie |
| NPS | Neuropeptid S |
| NPSR1 | Neuropeptid S Rezeptorgen |
| OCD | Zwangsstörung |
| PCA | Principal component analysis |
| PD | Panic disorder (Panikstörung) |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| RMSSD | Root mean square successive difference |
| ROI | Region of Interest |
| SAM | Self-assessment manikins |
| SD | Standardabweichung |
| SFB | Sonderforschungsbereich |
| SKID | Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| SNRI | Serotonin noradrenalin Wiederaufnahmehemmer |
| SPM | Statistical parametric mapping |
| SSRI | Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer |
| STAI | State-Trait-Angst-Inventar |
| TE | Echo time |
| TR | Repetition time |
| TZA | Trizyklische Antidepressiva |

Zusammenfassung (Deutsch)

Hintergrund: Eine Panikattacke beginnt typischerweise mit der Wahrnehmung einer physiologischen oder psychischen Veränderung, die von der Person als bedrohlich eingestuft wird. Während in klassischen neuroanatomischen Modellen der Panikstörung die Amygdala in der sich anschließenden aufschaukelnden Symptomatik in den Mittelpunkt gestellt wurde, erweitern aktuelle Studien dieses amygdalozentrische Bild und lenken die Aufmerksamkeit auf extratemporale neuronale Netzwerke. Dysfunktionen im neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerk, relevant für die Wahrnehmung und Regulierung exterozeptiver und interozeptiver Prozesse, könnten zur Entstehung einer Panikstörung beitragen. Weiterhin scheinen bestimmte Risikogenotypen für die Panikstörung wie z.B. im Adenosin Rezeptor 2A (*ADORA2A*) oder dem Neuropeptid S Rezeptor (*NPSR1*) Gen und die entsprechenden Neurotransmittersysteme in der Regulierung der Aufmerksamkeitsnetzwerke involviert zu sein.

Fragestellung: Dysfunktionen im noradrenergen bottom-up Alertingnetzwerk und in der dopaminergen exekutiven top-down Aufmerksamkeitskontrolle könnten in einem neurokognitiven Entstehungsmodell der Panikstörung eine wichtige Rolle spielen. Mit Hilfe funktioneller Bildgebung soll die Funktion des neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes in einer nichtklinischen Stichprobe abhängig von genetischen Risikofaktoren und einer klinischen Stichprobe von und nach einer kognitiven Verhaltenstherapie untersucht werden.

Methoden: Im nichtklinischen Teil der Untersuchung wurden in Studie 1 47 gesunde Versuchspersonen für die *NPSR1* rs324981 Variante stratifiziert rekrutiert. Mittels fMRT wurde die Aktivität des Alertingnetzwerks und des Executive Control Netzwerks auf neuronaler Ebene mit dem Attentional Network Test (ANT) untersucht. In Studie 2 wurde bei N=65 Versuchspersonen stratifiziert für die *ADORA2A* rs5751876 Variante als zusätzliches Verhaltensmaß die Fähigkeit zur interozeptiven Wahrnehmung in Bezug zur Konnektivität im insulären Ruhenetzwerk untersucht. Im klinischen Teil der Untersuchung (Studie 3) wurden 44 Patienten mit Panikstörung sowie eine entsprechend große und gematchte Kontrollgruppe rekrutiert. Es wurden fMRT Ruhemessungen vor und nach Abschluss einer kognitiven Verhaltenstherapie erhoben. Als zusätzliches Verhaltensmaß wurde die selbstberichtete Aufmerksamkeitskontrolle zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe verglichen.

Ergebnisse: Träger des *NPSR1* TT und des *ADORA2A* TT Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen zeigten eine erhöhte Aktivität in Teilen des Alertingnetzwerks. Die Aktivität im Executive Control Netzwerk war arealabhängig teilweise erhöht, teilweise reduziert. Innerhalb eines interozeptiven Netzwerks zeigten Träger des *ADORA2A* TT Genotyps Hinweise auf eine dysfunktionale fronto-striatale-insuläre Interaktion. Im klinischen Teil der Studie zeigten Patienten mit Panikstörung eine reduzierte Konnektivität des dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk. Die Konnektivität innerhalb dieses Netzwerks korrelierte mit Defiziten in selbstberichteter Aufmerksamkeitskontrolle bei Patienten mit Panikstörung. Nach Abschluss der Therapie zeigte sich bei Patienten, die von der Therapie profitiert hatten, wieder eine Zunahme oder Verbesserung der Konnektivität mit dem dlPFC.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Untersuchung betonen die Rolle dysfunktionaler interozeptiver und exterozeptiver Aufmerksamkeitsnetzwerke in der Entstehung von Angsterkrankungen. Bei Patienten mit Panikstörung sowie gesunden Versuchspersonen mit bestimmten prädisponierenden genetischen Variationen scheint eine Dysbalance des neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerks bzgl. der Abstimmung von bottom-up und top-down Netzwerken vorzuliegen.

Abstract (English)

Background: A panic attack seems to begin with the perception of physiological or psychological changes, which are appraised as potentially threatening by the individual. Whereas traditional neuroanatomical models of panic disorder emphasize the central role of a hypersensitive fear network revolving around the amygdala recent studies extend the amygdala centered model and point to the importance of parallel neural pathways. Neuronal dysfunctions in the attentional network, involved in the perception and regulation of exteroceptive and interoceptive processes, could contribute to the development of panic disorder. Within this context certain risk genotypes of panic disorder such as in the adenosine receptor 2A (*ADORA2A*) or the neuropeptide S receptor (*NPSR1*) gene and the underlying neurotransmitter systems are also involved in the regulation of the attentional network.

Objective: Dysfunctions in the noradrenergic bottom-up alerting network and in the dopaminergic top-down executive control network could significantly contribute to the development of panic disorder in a neurocognitive pathogenic model. By means of functional neuroimaging the function of the attentional network will be studied in non-clinical populations of participants prestratified for certain risk genotypes and in a clinical population of patients with panic disorder before and after cognitive behavioral therapy.

Methods: In the non-clinical part, 47 healthy participants were recruited prestratified for the *NPSR1* rs324981 single nucleotide polymorphism (SNP) in study 1. The activation of the alerting and the executive control network was studied with an adapted version of the attentional network test (ANT) using fMRI. In study 2, participants prestratified for the *ADORA2A* rs5751876 SNP additionally were studied in an interoceptive accuracy task and underwent fMRI resting-state recordings to study functional connectivity in an insula related network. Finally, for the clinical part, in study 3 44 patients with panic disorder and an equal number of carefully matched healthy controls were recruited. Patients and participants underwent fMRI resting-state recordings twice, before and after cognitive behavioral therapy (in controls no intervention was done). Additionally, self-reported attentional control was compared between patients and the control group.

Results: Carriers of the *NPSR1* TT and the *ADORA2A* risk genotypes for anxiety and anxiety disorders displayed increased activation in parts of the alerting network. Activation within

the executive control network was either increased or decreased depending on the anatomical location in the network. Within the interoceptive network, carriers of the *ADORA2A* TT genotype displayed a dysfunctional fronto-striatal-insula interaction. In the clinical part of the investigation patients with panic disorder revealed reduced connectivity in the dorsolateral part of the prefrontal cortex (dlPFC) of the right fronto-parietal attentional network compared to healthy controls. The connectivity in the dlPFC correlated with self-reported deficiencies in attentional control in patients with panic disorder. After six weeks of cognitive behavioral therapy, therapy responders showed again an increase in functional connectivity in the dlPFC, suggesting a normalization of neuronal dysfunctions in the fronto-parietal network.

Conclusion: Findings of the current investigation emphasize the role of dysfunctional interoceptive and exteroceptive attentional networks in anxiety and anxiety disorders. The attentional network of patients with panic disorder and healthy individuals with certain predisposing genetic variation seems to be characterized by a disturbed balance between bottom-up arousing and top-down regulating systems.

Einleitung

Die Überwachung und Regulierung des körperinternen Zustandes stellt eine Hauptaufgabe des Organismus dar, um Wohlbefinden und Überleben zu sichern. Individuen sind aus diesem Grund mit neuronalen Mechanismen ausgestattet, die alarmieren, sollten physiologische Prozesse im Körper aus dem Gleichgewicht geraten. Bei Individuen mit Panikstörung scheinen diese Mechanismen durcheinander geraten zu sein. Diese Erkrankung zeichnet sich durch das Auftreten wiederholter und kaum vorhersehbarer Panikattacken aus – eine plötzliche Aufwallung einer Reihe physischer und kognitiver Symptome im Zusammenhang mit Angst – die vorschnell eine fatale Gefahr der körperlichen Integrität signalisieren. Eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung einer Panikstörung könnte so aus einer gestörten Abstimmung zwischen einer hyperresponsiven physiologischen Alarmierungsreaktion und gestörten Regulierungsmechanismen entstehen. Auf Hirnebene scheinen erstere mit sogenannten aufsteigenden bottom-up kortikalen Projektionen des Hirnstamms und letztere mit regulierenden absteigenden top-down Prozessen zusammenzuhängen. Methodische Fortschritte in der Konnektivitätsanalyse funktioneller Netzwerke ermöglichen Einblicke in deren Interaktion auf neuronaler Ebene. Die Hypothese der vorliegenden Untersuchung ist, dass Angsterkrankungen entstehen können, wenn das Zusammenspiel zwischen komplementären bottom-up und top-down Mechanismen aus dem Gleichgewicht gerät. Ziel der vorliegenden ‚imaging genetics‘ Studien ist es, das mechanistische Modell der Panikstörung um die womöglich genetisch beeinflusste Rolle sogenannter dysfunktionaler neuronaler Aufmerksamkeitsnetzwerke zu erweitern und deren Reversibilität durch kognitive Verhaltenstherapie zu prüfen.

Allgemeine Einführung zur Panikstörung

Symptomatik, Klassifikation und Epidemiologie

Panikattacken sind plötzliche Aufwallungen intensiver Angst oder höchsten Unwohlseins, welche in Verbindung mit einer Reihe physiologischer Symptome sowie drastischen, katastrophisierenden Gedanken stehen. Wenn diese Attacken unerwartet auftreten und nicht nur an bestimmte Situation gebunden auftreten, spricht man von einer Panikstörung (APA, 2013). Die Panikstörung ist mit lähmendem Vermeidungsverhalten verbunden, führt zu deutlichen Beeinträchtigungen im Alltag der Betroffenen und zu einer signifikanten

Einschränkung der Lebensqualität. Die 12-Monatsprävalenz der Panikstörung liegt bei circa 1,8%, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind (Wittchen et al., 2011).

Neurobiologie und Genetik

Die Ergebnisse genetischer Studien, pharmakologischer Interventionsstudien und Tiermodellstudien liefern Hinweise auf bestimmte neurobiologische Mechanismen, die zur Entstehung der Panikstörung beizutragen scheinen. Als Ausgangspunkte für genetische Untersuchungen wurde die Heritabilität der Panikstörung zunächst in Zwillingsstudien untersucht, die die Konkordanz von monozygotischen und dizygotischen Zwillingen verglichen. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass beide Zwillinge eine Panikstörung entwickeln bei monozygoten Zwillingen ungefähr doppelt so hoch ausfiel wie bei dizygoten Zwillingen (Torgersen, 1983). Eine aktuellere Metaanalyse, welche Daten aus Zwillingsstudien zusammenführte, ermittelte eine Heritabilität der Panikstörung von 0,48 sowie eine Heritabilität der Agoraphobie von 0,67 (Hettema, 2001). Die Panikstörung scheint jedoch keine monogenetische Erkrankung im Sinne der mendelschen Regeln zu sein. Vielmehr konnten in der Vergangenheit eine Reihe Kandidatengene mit der Panikstörung in Verbindung gebracht werden. Zu diesen Kandidatengenen gehören unter anderem das Serotonintransportergen (5-HTT, Maron und Shlik, 2006), das Corticotropin-releasing Hormone Rezeptorgen (CRHR1, Weber et al., 2016), das Cholezystokinin B Rezeptorgen (CCK-B, Kennedy et al., 1999), das Adenosinrezeptorgen (ADORA2A, Deckert et al., 1998), das Neuropeptid S Rezeptorgen (NPRS1, Domschke et al., 2011), sowie Gene, die für Monoaminoxidase A (MAOA, Reif et al., 2014) und die Catechol-O-methyltransferase (COMT, Domschke et al., 2007) kodieren. In einer aktuellen Metaanalyse finden sich korrigiert für multiples Testen robuste Hinweise für Variationen im *COMT* und im *TMEM132D* Gen (Howe et al., 2016).

Genvariationen können mit Umweltfaktoren, wie zum Beispiel belastenden Erfahrungen oder traumatischen Erlebnissen, interagieren und so die Entstehung der Erkrankungen begünstigen (Halldorsdottir und Binder, 2017). Das Diathese-Stress Modell prognostiziert, dass sich beim Vorliegen genetischer Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit einer psychischen Störung erhöht, wenn Belastungen (Stressoren) auftreten. In der jüngsten Vergangenheit konnten zudem epigenetische Veränderung ermittelt werden, die mit der Entstehung von psychischen Erkrankungen in Verbindung stehen. Hierbei handelt es sich

um erworbene gleichzeitig jedoch auch dauerhafte und ggf. sogar vererbare Veränderungen am Chromosom, ohne dass jedoch die DNA Sequenz (z.B. Tsankova et al., 2007) verändert würde. Diese können die genetische Expression steuern und reagieren sensitiv gegenüber Umweltfaktoren. Monozygote Zwillinge, die bei Geburt über ein identisches Epigenom verfügen, zeigen über den Lebenslauf unterschiedliche Veränderungen der Methylierung und Histon-Acetylierung, die möglicherweise das Auftreten oder nicht Auftreten einer Erkrankung erklären könnten (Fraga et al., 2005). Erklärbar wären diese Veränderungen der Methylierung und Histon-Acetylierung durch unterschiedliche Einflüsse wie Rauchen und Ernährung, aber auch einen unterschiedlich verlaufenden Alterungsprozess oder epigenetischen Drift, der zu mehr oder weniger zufälligen Veränderungen im Epigenom führt. Epigenetische Mechanismen werden als eine Erklärung der sogenannten „hidden heritability“ diskutiert: Zwar lässt sich in Heritabilitätsstudien eine substantielle Heritabilität der Erkrankungen nachweisen, jedoch scheinen die bisher identifizierten Kandidatengene nur einen Bruchteil der Varianz zu erklären.

Mehrere neurobiologische Entstehungsmodelle sehen einen Zusammenhang zwischen der Panikstörung und der Dysfunktion verschiedener Neurotransmittersysteme, zum Beispiel dem serotonergen System (Graeff, 2004; Maron und Shlik, 2006), dem noradrenergen System (Bremner et al., 1996) oder dem Neuropeptid Orexin (Johnson et al., 2010). Weitere Auffälligkeiten fanden sich in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Erhardt et al., 2006). Besondere Reagibilitäten in pharmakologischen Provokationstests gegenüber Koffein (Nardi et al., 2007), Kohlendioxid (CO₂) (Esquivel et al., 2010) oder Cholezystokinin (CCK) (Zwanzger et al., 2012) weisen ebenfalls auf Dysfunktionen der zugrundeliegenden Neurotransmittersysteme hin.

Psychologie und Psychophysiologie

Zentrale Symptome einer Panikattacke wie Hyperventilieren, Tachykardie oder Schwitzen sprechen für eine maldaptive Aktivität des autonomen Nervensystems und psychophysiologischer Mechanismen bei Patienten mit Panikstörung. Die Erfassung des physiologischen Arousals erfolgt durch Selbsteinschätzung oder durch physiologische Aufzeichnungen. Zu den Instrumenten der Selbsteinschätzung gehören die „self-assessment manikins“ (SAM, Bradley und Lang, 1994) oder die „scales of perceived arousal“ (Mauss et

al., 2004). Im Gegensatz dazu werden physiologische Aufzeichnungen zum Beispiel der Pupillenweite, der Hautleitfähigkeit, der Herzrate oder der EEG Aktivität genutzt, um die Aktivität des autonomen Nervensystems direkter zu messen. Die physiologische Aktivität hängt eng mit der Angstreaktion zusammen (Bitsios et al., 1996), und zum Teil korreliert auch die selbsteingeschätzte Zustandsangst mit dem durchschnittlichen tonischen Arousal.

Möglicherweise wegen der methodischen Vielfalt zur Erfassung des Arousals, fallen die Ergebnisse zu Unterschieden in physiologischer Aktivität zwischen Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollen nicht immer einheitlich aus. Einige Studien stellten mit Hilfe von Hautleitfähigkeitsmessungen eine generell erhöhte physiologische Aktivität in Patienten mit Panikstörung fest (Doberenz et al., 2010). Teilweise zeigte sich diese erhöhte Aktivität erst als Reaktion auf eine experimentell induzierte Belastungsreaktion (Parente et al., 2005). Ferner scheinen stärkere Schwankungen in verschiedenen physiologischen Messparametern einer Panikattacke voranzugehen und so möglicherweise eine gewisse Voraussagekraft zu besitzen (Meuret et al., 2011). Eine andere Studie ermittelte über verschiedene Studien hinweg eine reduzierte Herzratenvariabilität (HRV) in Patienten mit Panikstörung und anderen Angsterkrankungen. Die Autoren argumentieren, dass die niedrige HRV eine über den Vagusnerv kontrollierte defizitäre präfrontale Regulierung reflektiert (Chalmers et al., 2014). HRV steht im Zusammenhang mit Aufmerksamkeitskontrolle und Emotionsregulation und könnte ein Maß für die Fähigkeit zu neuroviszeraler Selbstregulierung sein (Thayer und Lane, 2000), die auch in der Entstehung der Panikstörung eine Rolle spielt. An anderer Stelle wird dagegen argumentiert, dass Patienten mit Angststörungen erhöhte physiologische Reaktivität, beinahe ausschließlich und wenn überhaupt, gegenüber aversiven Furchtreizen zeigen (Hoehn-Saric und McLeod, 2000). Unabhängig von konkreten aversiven Reizen wäre jedoch ein dauerhaft erhöhter Muskeltonus beobachtbar, der für eine generelle Überalarmiertheit spräche. Die Diskrepanz zwischen physiologisch messbaren und selbstberichten physiologischen Symptomen könnte gemäß den Autoren durch exzessive Aufmerksamkeit gegenüber körperlichen Empfindungen erklärt werden.

Kognitiv-Behaviorale Aspekte

Per Definition der Panikstörung, fürchten und antizipieren Patienten die Panikattacken. Diese sogenannte antizipatorische „Angst vor der Angst“ führt einerseits zu maladaptivem

Vermeidungsverhalten. Zu den Vermeidungsstrategien gehören, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Agoraphobie, das Vermeiden bestimmter phobisch relevanter Situationen (z. B. öffentlicher Nahverkehr, Theater, Supermärkte) (APA, 2013). Weniger untersucht sind hingegen interozeptive Vermeidungsstrategien, wie das Vermeiden bestimmter stimulierender oder aufregender Reize wie Koffein und sportliche Aktivität, oder die Vermeidung bestimmter Erfahrungen („experiential avoidance“) durch Vermeiden der Aufmerksamkeit oder Berührung des gefürchteten Reizes. Andererseits führt die „Angst vor der Angst“ zu einer übermäßigen Wachsamkeit gegenüber physiologischen Veränderungen, die das Auftreten einer Panikattacke ankündigen könnten. Jedes Jahr erlebt circa ein Viertel der Bevölkerung eine nicht-klinische Panikattacke (Kessler et al., 2006). Kognitiv-behaviorale Entstehungsmodelle der Panikstörung nehmen an, dass bei der Panikstörung Panikattacken gehäuft auftreten, da erhöhte Wachsamkeit gegenüber körperlichen Veränderungen eine kognitive Verstärkung der Symptome einleitet und im sogenannten „Teufelskreis der Angst“ zu einem für die Panikattacke typischen Aufschaukeln der Symptome führt. So wie zum Beispiel von Margraf im psychophysiologischen Modell der Panikstörung beschrieben (Margraf und Schneider, 2009) kann die Entstehung der Panikattacke als ein häufig mehrfach hintereinander durchlaufener Rückkopplungsprozess verstanden werden. Durch eine wahrgenommene körperliche Veränderung (z.B. Herzklopfen, Schwitzen oder auch Konzentrationsprobleme), die als potentielle Bedrohung gewertet wird, wird mit Angst reagiert. Hierdurch wird eine Veränderung bzw. nochmalige Steigerung der physiologischen Aktivität initiiert, deren Wahrnehmung die nächste Stufe einer positiven Rückkopplung einleitet. Unterbrochen werden kann diese aufschaukelnde Spirale durch die Verfügbarkeit von Bewältigungsmöglichkeiten (zum Beispiel auch Vermeidungsverhalten) oder durch automatische negative Rückkopplung (z.B. durch Habituation). Kognitive und exekutive Funktionen erscheinen zentral in der Unterbrechung des Teufelskreises, sei es in Form einer kognitiven Bewältigung (Reattribution, Korrektur der Fehlinterpretation körperlicher Symptome) oder in der Steuerung und Regulierung der interozeptiven und exterozeptiven Aufmerksamkeit (z.B. Ablenkung).

Neuropsychologie der Panikstörung

Eine Reihe von Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob Patienten mit Panikstörung ein bestimmtes Muster neuropsychologischer Defizite zeigen. Schwerpunktmäßig wurden

hierbei Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen untersucht. Patienten mit Panikstörung offenbarten in einzelnen Studien im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Defizite im episodischen Gedächtnis und in den exekutiven Funktionen, während das psychomotorische Tempo und die Wortflüssigkeit unbeeinträchtigt erschienen (Airaksinen et al., 2005). Episodische Gedächtnisdefizite bei Patienten mit Panikstörung konnten auch in einer weiteren Studie festgestellt werden, während andere Funktionen wie Tempo und exekutive Leistungen weitgehend unbeeinträchtigt erschienen (Asmundson et al., 1994). Eine Studie mit Fokus auf den Aufmerksamkeitsfunktionen ermittelte bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte Reaktionsschnelligkeit in einer Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit (Lautenbacher et al., 2002). Bei Patienten mit Agoraphobie fanden sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe weitgehend unauffällige Aufmerksamkeitsleistungen. Allerdings variierte in der Patientengruppe die Fehleranzahl stärker in Abhängigkeit der Anwesenheit eines Disktraktor, was gemäß den Autoren für eine attentionale Hyperaktivität spricht (Dupont et al., 2000). Zusätzlich zu den Auffälligkeiten in den Teilbereichen der Aufmerksamkeitsfunktionen stellte eine weitere Studie reduzierte Kapazitäten des Kurzzeitgedächtnisses fest (Gordeev, 2008). In einer psychophysiologischen Studie ohne Kontrollgruppe zeigte sich bei Patienten mit Panikstörung ein positiver Zusammenhang zwischen der vagal gesteuerten Herzratenvariabilität und den neuropsychologisch erfassten Leistungen der exekutiven Funktionen. Die Autoren argumentieren, dass mit Hilfe der angewandten neuropsychologischen Verfahren ein für das Verständnis der Panikstörung wichtiger mechanistischer Zusammenhang zwischen vagaler Kontrolle der Herzartenvariabilität und präfrontalen Kontrollfunktionen näher aufgeschlüsselt werden könne (Hovland et al., 2012). Es ist jedoch anzumerken, dass viele Studien keine signifikanten neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Panikstörung feststellen konnten (Castaneda et al., 2011; Gladsjo et al., 1998; Purcell et al., 1998). Ein systematischer Review, der sich mit dieser Frage beschäftigt, folgert, dass allenfalls diskrete Defizite im Kurzzeitgedächtnis bei Patienten mit Panikstörung häufiger zu finden seien (O'Sullivan und Newman, 2014). Erschwert wird die Beurteilung der Studienlage dadurch, dass häufig der Einfluss komorbider Erkrankungen, wie z.B. Depressionen (Kaplan et al., 2006), und der Einfluss der Medikation auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit, schwer vom Effekt der Paniksymptomatik zu trennen ist. Zudem wurde angemerkt, dass

neuropsychologische oder neurokognitive Fragestellungen im Vergleich zu beispielsweise affektiv-motivationalen Fragestellungen ein Schattendasein führen und die kognitiven Schwierigkeiten der Patienten im „real-world functioning“ in der Erforschung der zellulären und zerebralen Netzwerke, der Diagnostik und Therapie zu wenig Beachtung fänden (Millan et al., 2012).

Neuronale Netzwerke

Furchtverarbeitung: Ein zentraler Bestandteil des neuroanatomischen Modells der Panikstörung ist das „besonders sensitive neuronale Angstnetzwerk“, dessen zentrale Struktur die Amygdala ist. Von der Amygdala aus existieren Verbindungen und funktionelle Interaktionen mit dem medialen Präfrontalkortex, dem Hippocampus, dem Thalamus, dem Hypothalamus, dem periaquäduktalen Grau und dem Hirnstamm (u.a. Locus coeruleus) (Gorman et al., 2000). Einzelnen Studien war es gelungen, Panikattacken im MR-Scanner zu registrieren und auszuwerten. Diese Studien berichten eine Zunahme der Aktivität in der Amygdala während der Panikattacke (Dresler et al., 2011; Pfeleiderer et al., 2007), was wiederum auf eine kritische Rolle der Amygdala bei der Entwicklung einer Panikattacke hinweist. In einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studie zeigten Patienten mit Panikstörung in der Antizipationsbedingung eines pharmakologischen Provokationstests niedrigere Aktivierung im Gyrus praecentralis, dem Gyrus frontalis inferior, in der Amygdala sowie der vorderen Insel (Boshuisen et al., 2002). Die Amygdala wird zudem mit der Verarbeitung von angstassoziierten Reizen, insbesondere dem Lernen im Sinne von Konditionieren einer Angstreaktion, in Verbindung gebracht (Phelps und LeDoux, 2005). Amygdala-zentrierte Modelle werden durch Befunde gestützt, in denen Patienten mit einer Panikstörung eine erhöhte Amygdalaaktivität während der Verarbeitung angstrelevanter Reize zeigten. Diese fand sich bei Patienten mit Panikstörung innerhalb einer sogenannten emotionalen Stroopaufgabe mit aversiven Wörtern (van den Heuvel et al., 2005). Eine weitere Studie, die das emotionale Stroopparadigma bei Patienten mit Panikstörung einsetzte, identifizierte extratemporale Aktivität im Gyrus frontalis inferior (Dresler et al., 2012). Eine frühere Studie nutzte zwar emotionale Reize, jedoch nicht explizit panikogene Reize, und identifizierte niedrigere Aktivität im dorsalen anterioren Cingulum (ACC), im medialen Präfrontalkortex und erhöhte Aktivität in der Amygdala bei Patienten mit remittierter Panikstörung (Chechko et al., 2009). In einer verwandten Aufgabe, in der

Patienten mit Panikstörung negative Gesichter präsentiert bekamen, zeigten Patienten mit Panikstörung eine erhöhte Aktivität der Amygdala im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Fonzo et al., 2015). In einer anderen Studie fand sich dagegen eine reduzierte Amygdalaaktivität beim Betrachten negativer Gesichter bei Patienten mit Panikstörung (Pillay et al., 2006). Da beide Studien vergleichsweise wenige Patienten als Versuchsteilnehmer rekrutierten, ist die Aktivierung der Amygdala während des Betrachtens negativer Gesichter bisher nicht abschließend zu beurteilen. In einer weiteren aktuellen Studie, in der Patienten mit Panikstörung für die Erkrankung typische, angstassoziierte Reize gezeigt bekamen, konnte wie die Autoren betonen keine höhere Amygdalaaktivität ermittelt werden. In dieser Studie zeigten sich hingegen eine erhöhte Aktivität in der Insel sowie weitere extratemporale Aktivierungsmuster im Hirnstamm, dem Thalamus und dem anterioren und mittleren Gyrus cinguli (Feldker et al., 2016). Die abweichenden Aktivierungsmuster in der Insel bei Patienten mit Panikstörung stachen auch in einer anderen Studie heraus, die Patienten mit Panikstörung mit anderen Angsterkrankungen während des Betrachtens von Gesichtern im fMRT verglich (Fonzo et al., 2015). Die Autoren sehen die abweichende Inselaktivität im Zusammenhang mit einer gestörten Körperrepräsentation bei Patienten mit Panikstörung. Insgesamt scheint die Aktivierung der Amygdala somit ein weniger robuster und hilfreicher neurobiologischer Marker der Panikstörung zu sein, als man erwarten könnte. Ob Auffälligkeiten in der Aktivierung der Amygdala feststellbar sind, scheint zu einem großen Teil von der Stichprobenszusammensetzung, dem genauen experimentellen Paradigma sowie den gewählten Stimuli abzuhängen (Sobanski und Wagner, 2017).

Furchtkonditionierung: Zusätzlich zu auffälligen Aktivierungsmustern während der Verarbeitung von bestimmten Reizen wurde diskutiert, ob die Entstehung der Panikstörung durch dysfunktionale Lern- bzw. Konditionierungsprozesse begünstigt wird. Wiederholte Panikattacken führen zur Konditionierung von Angst mit exterozeptiven und hauptsächlich interozeptiven Reizen (Bouton et al., 2001). Dieses Modell konnte in bildgebenden Studien, die Furchtkonditionierungsparadigmen bei Patienten mit Panikstörung verwendeten, untermauert werden. Zwei Studien, die Furchtkonditionierungsparadigmen im MR-Scanner etablierten und Aktivität vor und nach einer kognitiven Verhaltenstherapie verglichen, konnten keine Hinweise auf Unterschiede in der Amygdalaaktivität bei Patienten mit

Panikstörung finden. Tatsächlich zeigten sich eher Unterschiede in der hippocampalen Aktivität (Lueken et al., 2013) und der Aktivität im Gyrus frontalis inferior (Kircher et al., 2013). In einer sogenannten „instructed fear“ Studie wurden Patienten mit Panikstörung unmittelbar bevor sie in den Scanner gingen instruiert, dass sie in der einen Bedingung einen unangenehmen elektrischen Reiz („Schock“) erhalten könnten („bedrohliche Bedingung“) und in der anderen Bedingung keinen Schock erhalten würden („sichere Bedingung“). Patienten mit Panikstörung zeigten daraufhin niedrigere Aktivität während der bedrohlichen Bedingung im ventralen Striatum, dem periaquäduktalen Grau sowie Amygdala-umgebenden („extended Amygdala“) Regionen (Tuescher et al., 2011).

Extratemporale Befunde: Infrage gestellt werden rein Amygdala-zentrierte Modelle weiterhin durch die Beobachtung, dass Patienten mit bilateraler Amygdalaläsion in einem CO₂ Provokationstest, die volle Ausprägung einer Panikattacke erfahren können (Feinstein et al., 2013). Beim CO₂ Provokationstest handelt es sich um experimentelles Verfahren, bei dem Versuchsteilnehmer Luft mit einer erhöhten CO₂ Konzentration atmen. Die erhöhte CO₂ Konzentration kann eine typische Panikattacke einleiten, besonders bei Patienten mit Panikstörung oder Patienten mit erhöhter Angstsensitivität. Amygdalaaktivität scheint somit weder eine hinreichende noch eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung einer Panikattacke zu sein. In einer weiteren früheren Studie waren bei Patienten mit ebenfalls bilateraler Amygdalaläsion Panikattacken und gesteigerte Vigilanz gegenüber Furchtstreizen nachgewiesen worden (Khalsa et al., 2016; Terburg et al., 2012; Wiest et al., 2006). Die Erkenntnis, dass Patienten mit bilateraler Amygdalaläsion ebenfalls Panikattacken erleben könnten, stellt Amygdala-zentrierte ätiologische Modelle der Panikstörung in Frage und lenkt die Aufmerksamkeit auf alternative neuronale Routen (Dresler et al., 2013; Pannekoek et al., 2013a; Sobanski und Wagner, 2017). In einer Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) Studie zeigten Patienten mit Panikstörung niedrige links präfrontale Aktivität bei der Verarbeitung aversiver Reize (Akiyoshi et al., 2003). Wie oben bereits erwähnt, zeigen Patienten mit Panikstörung eher erhöhte Aktivierung in der Insel oder präfrontaler Areale (Feldker et al., 2016; Fonzo et al., 2015). In einer frühen fMRT Studie wurden Patienten mit Panikstörung gebeten, sich Situation mit unterschiedlicher Valenz vorzustellen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten sie höhere Aktivität im inferioren Gyrus frontalis und dem Hippocampus (Bystritsky et al., 2001). In einer früheren Studie zeigten Patienten mit Panikstörung während

des Beurteilens von Angstwörtern höhere Aktivität im linken dlPFC sowie im posterioren Gyrus cinguli (Maddock et al., 2003). Insgesamt ergibt sich somit eine Vielzahl von Hinweisen auf Dysfunktionen extratemporaler Netzwerke (zusätzlich und sogar anstelle von abweichenden Funktionen mesolimbischer Netzwerke). Als vielversprechende Kandidaten könnten sich bestimmte Teile der *Aufmerksamkeitsnetzwerke* herausstellen, die alarmierende bottom-up und regulierende top-down Systeme steuern (Sylvester et al., 2012).

Neuronale Effekte psychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit Panikstörung

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ist eine effektive Behandlungsoption bei Patienten mit Panikstörung, die isoliert oder als Kombination zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden kann (Bandelow et al., 2008). Die möglichen neurobiologischen Veränderungen der KVT wurden mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen und Fragestellungen untersucht. Im fMRT zeigten sich Veränderungen der neuronalen Aktivierungsmuster während eines Furchtkonditionierungsparadigmas im Gyrus frontalis inferior (Kircher et al., 2013) und im Hippocampus (Lueken et al., 2013). In einer PET Studie zeigten sich behandlungsbezogene Veränderungen in Form einer rechts fronto-temporalen Zunahme des Metabolismus bei einer Abnahme des links fronto-temporalen und insulären Metabolismus (Prasko et al., 2004). Eine spätere PET Studie ermittelte eine Zunahme des medial-präfrontalen Metabolismus bei Patienten mit Panikstörung nach einer KVT (Sakai et al., 2006). In einer Diffusions-Tensor Bildgebungsstudie (DTI) fand sich in einer bestimmten Untergruppe von Patienten mit Panikstörung (spätes Auftreten, bisher keine Medikation) eine Zunahme der fraktionellen Anisotropie des Fasciculus uncinatus nach einer medikamentösen Therapie mit selektiven Serotonin Wiederaufnahme Hemmern (SSRI). Dies wurde als Hinweis auf eine Zunahme der strukturellen Konnektivität zwischen präfrontalen Regionen und temporal- limbischen Gebiete wie Hippocampus und Amygdala gewertet (Lai et al., 2013). Die Rolle präfrontaler Aktivierungsveränderungen wurde ebenfalls in einer aktuellen Metaanalyse zur Psychotherapie der Panikstörung und anderen Angsterkrankungen betont (Messina et al., 2013). In einem Reviewartikel, der verschiedene Studien zur KVT bei Panikstörung zusammenfasst, schlussfolgern die Autoren, dass KVT die präfrontale und cinguläre Areale stärkt und somit über eine gesteigerte kognitive top-down Kontrolle zur Symptomreduktion führen könnte (Yang et al., 2014). Ähnliche regionale

Veränderungen wie nach einer KVT scheinen sich auch nach der Durchführung einer psychodynamisch orientierten Kurzzeittherapie zu zeigen (Beutel et al., 2010).

Ruhenetzwerke

Unabhängig von der reizbezogenen Aktivierung während ereigniskorrelierten funktionell-bildgebenden Studien finden sich auch Aktivierungsunterschiede bei Patienten mit Panikstörung im Ruhezustand. Der Ausgangspunkt für die Untersuchung sogenannter resting-state Netzwerke oder Ruhenetzwerke ist die Beobachtung, dass das Gehirn auch wenn es keine zielgerichteten Handlungen ausführt, durchgehend aktiv ist und beispielsweise der Energieverbrauch nur unwesentlich reduziert ist (Raichle und Gusnard, 2002). Diese sogenannte intrinsisch generierte, oder auch endogene oder spontane Hirnaktivität ist, unabhängig davon, ob univariate oder multivariate Auswerteverfahren genutzt werden, in replizierbaren räumlichen Netzwerken, die mit anatomisch strukturellen Netzwerken überlappen, organisiert (van den Heuvel und Hulshoff Pol, 2010). Zu den größeren, wiederholt identifizierten Ruhenetzwerken gehören u.a. das Default Mode Netzwerk (DMN), das Saliencenetzwerk und das fronto-parietale Aufmerksamkeitsnetzwerk (Damoiseaux et al., 2006).

Das DMN bildet eine Gruppe von vorwiegend kortikalen Mittellinienstrukturen mit temporo-parietalen Anteilen, die im Gegensatz zum sogenannten Task-positiven Netzwerk (Fox et al., 2005) aktiv werden, wenn das Individuum keine zielgerichtete Handlung ausführt (Fox und Raichle, 2007; Greicius et al., 2003). Das DMN wird mit unterschiedlichen, psychopathologisch relevanten Funktionen in Verbindung gebracht, unter anderem mit Gedankenschweifeln (Mason et al., 2007), dem sogenannten Ruminieren oder Grübeln bei Patienten mit affektiven Störungen (Hamilton et al., 2015) oder der Emotionsverarbeitung (Zhao et al., 2007). In einem Reviewartikel wird auf Basis der Studienlage gefolgert, dass reduzierte Konnektivität in diesem Netzwerk mit Defiziten in Aufmerksamkeitsfunktionen und Arbeitsgedächtnis zusammenhängen, während gesteigerte Konnektivität mit maladaptiven emotionalen und interozeptiven Prozessen assoziiert sein könnte (Broyd et al., 2009). Patienten mit Panikstörung zeigten in diesem Netzwerk verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe entsprechend diesem Modell erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem ACC und dem Precuneus (Shin et al., 2013) und reduzierte Konnektivität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit posterioren Teilen des DMN (Lai und Wu, 2014).

Das Saliencenetzwerk stellt eine weitere Gruppe von Hirnrealen dar, die während des Ruhezustandes eine erhöhte funktionelle Konnektivität zeigen (Seeley et al., 2007). Zum Saliencenetzwerk gehören insbesondere anteriore Anteile der Insula sowie Teile des Cingulums, aber auch somatosensorische Gebiete. Es lässt sich weiter unterteilen in einen anterioren Teil, der eher mit der Integration interozeptiver und emotionaler Informationen betraut ist, sowie einen posterioren Teil, der eher für exterozeptive attentionale Prozesse steht (Taylor et al., 2009). Das Saliencenetzwerk zeigte in einer Studie im Gegensatz zu einem exekutiven Netzwerk, dessen Konnektivität mit der Leistung einer Aufgabe zur kognitiven Umstellfähigkeit (TMT-B) korrelierte, einen Zusammenhang mit selbstberichteten Angstwerten (Seeley et al., 2007). Patienten mit Panikstörung zeigten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöhte Konnektivität des posterioren Cingulums mit frontoparietalen Gebieten (Pannekoek et al., 2013b). In derselben Studie wurde außerhalb des Saliencenetzwerks zudem erhöhte Konnektivität der Amygdala mit dem Precuneus berichtet. Ebenfalls außerhalb des DMN oder des Saliencenetzwerks zeigte sich bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich mit Patienten mit generalisierter Angststörung und einer gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte Konnektivität zwischen dem Thalamus und dem somatomotorischen Kortex, was die Autoren mit interozeptiven Prozessen in Verbindung bringen (Cui et al., 2016). Befunde zu möglichen Veränderungen in den übrigen Ruhenetzwerken (zur Übersicht: Biswal et al., 2010) bei Panikstörung, z.B. den frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk, liegen bisher noch nicht vor. Ebenso unerforscht ist bisher die Veränderlichkeit neuronaler Dysfunktionen in den Ruhenetzwerken bei Patienten mit Panikstörung zum Beispiel durch Psychotherapie.

Funktionell-bildgebende Genomik des Aufmerksamkeitsnetzwerks bei Panikstörung

Intermediäre Phänotypen der Panikstörung

Wie zuvor diskutiert, zeigen Heritabilitätsstudien, dass das Risiko eine Panikstörung zu entwickeln zum Teil genetisch bedingt ist. Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Kandidatengene identifiziert, die mit der Erkrankung in Zusammenhang zu stehen scheinen. Die Mechanismen, die einer psychischen Erkrankung zu Grunde liegen, sind wie das klinische Bild der Erkrankung jedoch komplex und sicher nicht durch einzelne genetische Mutationen erklärbar. Aus diesem Grund stoßen besonders bei der genetischen Erforschung

psychischer Erkrankungen sogenannte intermediäre Phänotypen auf Interesse. Intermediäre Phänotypen (auch Endophänotypen) sind heritabel und genetisch determiniert, liegen als Eigenschaft auch vor oder nach der Erkrankung vor und sind assoziiert mit der Erkrankung (Gottesman und Gould, 2003). Es wird angenommen, dass der intermediäre Phänotyp als Zwischenglied zwischen der genetischen Variation und dem Phänotyp angesiedelt ist. Intermediäre Phänotypen wurden zunächst eingeführt um die Entdeckung genetischer Variationen und die Interpretation genetischer Studien zu erleichtern (Flint et al., 2014). Auf Grund des unsicheren und phänomenologischen Charakters der Diagnose und der Komplexität des Gehirns haben sich intermediäre Phänotypen in der Erforschung psychischer Erkrankungen als besonders hilfreich herausgestellt und haben geholfen spezifischere und nachvollziehbare Problemstellungen zu formulieren (Meyer-Lindenberg und Weinberger, 2006). Während psychiatrische Diagnosen kategorische Klassifikationen darstellen, sind intermediäre Phänotypen quantitative Maße, die möglicherweise besser geeignet sind das heterogene Bild psychischer Erkrankungen zu erfassen. Intermediäre Phänotypen können bestimmte kognitive Maße, Emotionsregulationsfähigkeit, neuropsychologische Leistungen und neuronale Marker sein. Bisher wurde bei Angsterkrankungen besonders die neuronale Aktivierung im neuronalen Angstkreis (Ledoux, 2000) zum Beispiel im Bereich der Amygdala in Bezug auf genetische Variationen untersucht (Hariri et al., 2002). Bisher sind erst wenige Heritabilitätsstudien in Bezug auf neuronale Aktivierungsmuster veröffentlicht. Zumindest eine Studie verglich die Amygdalaaktivität während des Betrachtens von emotionalem Bildmaterial bei Zwillingen und konnte zeigen, dass neuronale Aktivierungsmuster in der Amygdala möglicherweise heritabel sind (Wolfensberger et al., 2008). Imaging genetics Studien des neuronalen Angstkreises konnten genetische Variationen in Genen des serotonergen, des noradrenergen und des dopaminergen Systems mit Angst bei gesunden Versuchsteilnehmern sowie bei Patienten mit sozialer Phobie oder Panikstörung in Verbindung bringen (Domschke und Dannlowski, 2010). Bei Patienten mit Panikstörung konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Träger des val Allels des val156met Polymorphismus im Gen für die Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) eine höhere Amygdalaaktivität beim Betrachten emotionaler Gesichter zeigten (Domschke et al., 2008). Im Folgenden werden bisherige Studienergebnisse zur Rolle des neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerks bei Panikstörung zusammengefasst, sowie Kandidatengene diskutiert, die in der Regulierung dieser Netzwerke eine Rolle

spielen, um bestimmte Teile des Aufmerksamkeitsnetzwerks als intermediäre Phänotypen zu etablieren.

Alerting

Funktionelle Definition: *Alerting* als funktionelle Domäne im Aufmerksamkeitsmodell von Posner und Petersen (Petersen und Posner, 2012; Posner und Petersen, 1990) bezeichnet das Erreichen und Aufrechterhalten eines wachsamem Zustandes, um bestimmte Reize bevorzugt zu verarbeiten. In neuropsychologischen Tests wird *Alerting* typischerweise in Form einer Reaktionszeitaufgabe als Zunahme der Reaktionsschnelligkeit nach der Präsentation eines Warnhinweises operationalisiert.

Neurobiologie und Genetik: In einer Zwillingsstudie konnte eine moderate Heritabilität des *Alerting*netzwerks nachgewiesen werden (Fan et al., 2001). Eine genetische Studie zur Regulierung des noradrenergen Systems bei Angsterkrankungen konnte einen Zusammenhang des Noradrenalin Transporter Gens (*NET*) und Panikstörung feststellen (Buttenschon et al., 2011). Andere Gene, die mit der Steuerung des *Alerting*systems in Verbindung gebracht wurden, sind das N-methyl-D-Aspartat Rezeptor 2B Gen (*GRIN2B*) (Schulz et al., 2012), eine Variante des spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanal Gens (*CACNA1C*) (Thimm et al., 2011), das Alpha 2A adrenerge Rezeptorgen (*ADRA2A*) und eine Variante des Monoaminoxidase A Gens (*MAO-A VNTR*) (review: Green et al., 2008).

Neuronale Netzwerke: Wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, sind physiologisches Arousal und *Alerting* auf neurobiologischer und neuroanatomischer Ebene eng miteinander verwoben und teilen sich ein gemeinsames neuronales Netzwerk (Petersen und Posner, 2012). Auf neuronaler Ebene wurde *Alerting* mit der Aktivität in einem thalamisch-fronto-parietalen Netzwerk mit hemisphärischen Schwerpunkt auf der rechten Seite in Verbindung gebracht (Fan et al., 2005; Konrad et al., 2006; Posner und Rothbart, 2007; Yanaka et al., 2010). *Alerting* wird mit noradrenergen Verbindungen des Locus coeruleus (LC) assoziiert. So zeigt sich bei gesunden Individuen, dass unter gesteigertem Anforderungsniveau die Aufmerksamkeit zu salienten Reizen über kortikale Projektionen des LC gesteuert wird (Robbins, 1997). Dieses System wird durch verschiedene akute Stressoren aktiviert, die sowohl externer Natur (das heißt aus der Umwelt) oder interner Natur sein können (Sara et al., 2012). Es gibt mehrere Hinweise, dass das noradrenerge System bei der Panikstörung, zum Beispiel während entsprechender Provokationstests,

verstärkt reagiert (review: Kalk et al., 2011). Diese gesteigerte Aktivität des noradrenergen Systems könnte bei der Panikstörung zu einer beschleunigten Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus auf interne Reize, zum Beispiel Veränderung physiologischer Erfahrungen, führen.

Alerting bei Angst und Angsterkrankungen: Untersuchungsergebnisse in Bezug auf neuropsychologische Defizite bei Patienten mit Angsterkrankungen im Bereich des Alertings sind bisher wenig konsistent. In einer Studie mit gesunden Versuchsteilnehmern, die auf Basis eines Fragebogens in hoch und niedrig ängstliche Individuen eingeteilt wurden, konnten höhere Alertingwerte festgestellt werden (Pacheco-Unguetti et al., 2010). Eine weitere Studie an gesunden Versuchsteilnehmern zeigte, dass ein CO₂ Provokationstest zu einer Zunahme der Angst und gleichzeitig zu einer Zunahme der Alertingwerte führte (Garner et al., 2012). In klinischen Studien konnten jedoch bisher keine erhöhten Alertingwerte bei jungen oder erwachsenen Patienten mit Angsterkrankungen nachgewiesen werden (Mogg et al., 2015; Pacheco-Unguetti et al., 2011). Möglicherweise kann das Fehlen positiver Ergebnisse in beiden Studien durch die kleine, und durch die Vermischung mehrerer Angsterkrankungen sehr heterogene Stichprobe erklärt werden.

Exekutive Aufmerksamkeit („Executive Control“)

Funktionelle Definition: Exekutive Aufmerksamkeit („Executive Control“) fasst die Mechanismen des Aufmerksamkeitsnetzwerks zusammen, die sich mit der Auswahl konkurrierender Informationen sowie dem Auflösen von Konflikten in Gedanken, Gefühlen und Antwortmöglichkeiten befasst (Posner und Rothbart, 2007). Exekutive Aufmerksamkeit wird typischerweise in experimentellen Paradigmen untersucht, in denen konfligierende Informationen präsentiert werden. Hierzu zählt zum Beispiel der Strooptest, bei dem Versuchsteilnehmer die Farbe eines Farbwortes nennen sollen, jedoch das Farbwort selber ignorieren sollen. Andere Paradigmen bedienen sich einer Variation der Eriksen-Flanker-Aufgabe, in dessen Originalversion Versuchsteilnehmer auf Buchstaben reagieren sollen, die von entweder kongruenten und inkongruenten Störbuchstabenfolgen flankiert werden (Eriksen und Eriksen, 1974).

Neurobiologie und Genetik: Auf neurobiologischer Ebene wird die exekutive Kontrolle der Aufmerksamkeit mit der Funktion des dopaminergen Systems in Verbindung gebracht (Robbins und Arnsten, 2009). In Zwillingsstudien konnte eine robuste Heritabilität von 89%

festgestellt werden (Fan et al., 2001). Eine Studie ermittelte hierbei einen Zusammenhang zwischen der Effizienz des Executive Control Netzwerks und Polymorphismen im Dopamin Rezeptor Gen (*DRD4*) und im *MAO-A* Gen (Fossella et al., 2002). Bei Kindern zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Variante im Dopamin Transporter Gen (*DAT1*) und der Funktion des Executive Control Netzwerks (Rueda et al., 2005).

Neuronale Netzwerke: Auf neuronaler Ebene wird die exekutive Kontrolle der Aufmerksamkeit mit dem anterioren Gyrus cinguli, fronto-parietalen Regionen sowie den Basalganglien in Verbindung gebracht (Dosenbach et al., 2008; Fox et al., 2006; Posner und Rothbart, 2007). Während hierbei die Aktivität während eines Strooptests oder einer Flankeraufgabe in cingulär-fronto-parietal Gebieten mit der Erkennung und Verarbeitung konfligierender Informationen in Zusammenhang gebracht wurde (Botvinick et al., 2004), scheinen die Basalganglien ungewollte Reaktionen zu unterdrücken ("response inhibition", Alexander et al., 1986). In imaging genetics Studien in gesunden Stichproben wurde ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen im *DRD4* und dem *MAO-A* Gen und der Aktivität im anterioren Gyrus cinguli nachgewiesen (Fan et al., 2003). Zudem zeigten Träger des *CACNA1C* Gen Risikoallels und des Dystrobrevin-bindenden Protein Gen (*DTNBP1*) Risikoallels reduzierte Aktivität in Frontalregionen (Thimm et al., 2010; Thimm et al., 2011).

Neuronale Netzwerke – die Rolle der anterioren Insel: Abgesehen von cingulär-fronto-parietalen Gebieten, die in früheren Studien eine wichtige Rolle in der Aufmerksamkeitskontrolle gezeigt haben, wird auch die Rolle der Insel in dieser Funktion zunehmend diskutiert (Dosenbach et al., 2008). Es wurde beobachtet, dass der anterior gelegene Teil der Insel, der sich anatomisch und funktionell vom hinteren Teil der Insel unterscheidet, im Steuern gerichteter Aufmerksamkeit und zielgerichteter top-down Aufmerksamkeit involviert ist (Nelson et al., 2010). Dieser Teil der Insel scheint zudem im Umschalten („switchen“) großer funktioneller Netzwerke involviert zu sein, dem sogenannten Task-positive und task-negative Netzwerk (Menon und Uddin, 2010; Sridharan et al., 2008).

Executive Control bei Angst und Angsterkrankungen: Im Rahmen der sogenannten Attentional Control Theory (ACT) wurde argumentiert, dass Angsterkrankungen nicht nur mit einer Überfunktion von bottom-up Netzwerken wie zum Beispiel dem noradrenergen Alertingnetzwerk, sondern gleichzeitig mit einer Unterfunktion von regulierenden top-down

Netzwerken, wie dem Executive Control Netzwerk zusammenhängen. Die ACT befasst sich mit Aufmerksamkeitsprozessen bei Angst- und Angsterkrankungen und stellt hierbei fest, dass Angsterkrankungen durch subtile Dysfunktionen in basalen Aufmerksamkeitsprozessen gekennzeichnet sind (Eysenck et al., 2007). Ausgehend vom sogenannten dual process Modell der Aufmerksamkeit (Dosenbach et al., 2008) wurde argumentiert, dass, während sich bei Angsterkrankungen Hinweise auf eine gesteigerte bottom-up Reaktivität fänden, die top-down Regulation weniger effizient funktioniere. Dies könne zum Beispiel erklären, warum Patienten mit Angsterkrankungen einen Aufmerksamkeitsbias gegenüber Furchtreizen zeigten (Eysenck et al., 2007). Der Hinweis, dass die top-down Regulation weniger „effizient“ funktioniere, bezieht sich auf Studienergebnisse, die keine eindeutigen neuropsychologischen Defizite bei Patienten mit Panikstörung feststellen konnten (vgl. O'Sullivan und Newman, 2014) (siehe oben). Weniger effizient bedeutet, dass Patienten mit Panikstörung zwar dasselbe neuropsychologische Leistungsniveau erreichen, hierzu jedoch mehr Aufwand investieren müssen, zum Beispiel in Form von Kompensationsstrategien (vgl. Berggren und Derakshan, 2013). Ein Nachweis für defizitäre Aufmerksamkeitskontrolle bei Angst und Angsterkrankungen ergab sich in Studien mit der Attentional Control Scale (ACS), einem Fragebogen zur Selbsteinschätzung verschiedener Aspekte der Aufmerksamkeitskontrolle (Derryberry und Reed, 2002). Bei gesunden Versuchsteilnehmern konnte gezeigt werden, dass Individuen mit höherer Eigenschafts- und Zustandsangst reduzierte Werte in der Aufmerksamkeitskontrolle zeigen (Reinholdt-Dunne et al., 2013). Aufmerksamkeitskontrolle modulierte auf subliminaler Ebene den Aufmerksamkeitsbias gegenüber Angstreizen (Derryberry und Reed, 2002). Aufmerksamkeitskontrolle modulierte zudem das Ausmaß der Angstreaktion in einem CO₂ Provokationstest (Richey et al., 2012). Aufmerksamkeitskontrolle zeigte sich ferner reduziert bei Patienten mit generalisierter Angststörung (Armstrong et al., 2011). Der negative Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitskontrolle und Angstwerten zeigte sich bereits im Kindesalter (Muris et al., 2004).

Im ANT, einem computerisierten experimentellen Verfahren, wurde gezeigt, dass eine Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen Angsterkrankungen, niedrigere Effizienz des Executive Control Netzwerks auf Verhaltensebene zeigten (Pacheco-Unguetti et al., 2011). Die Autoren argumentieren, dass die Defizite in Zusammenhang mit den alltäglichen und

klinisch relevanten Schwierigkeiten der Patienten mit einer Angsterkrankung stünden, die Aufmerksamkeit zu regulieren. Eine zweite Studie zeigte, dass Kinder mit einer Angsterkrankung Defizite in der Konfliktbedingung (Executive Control) des ANT zeigten (Mogg et al., 2015). Eine weitere Studie, die den ANT mit der Präsentation aversiver Reize verknüpfte, konnte nachweisen, dass die Leistung in der Aufgabe durch negative Reize gestört wurde (Cohen et al., 2011). Dies liefert Hinweise darauf, dass das Executive Control Netzwerk direkt in der top-down Regulation negativer Emotion involviert ist. Hiermit vereinbar ergab eine verwandte Studie, dass gesunde Versuchspersonen mit höheren Angstwerten sich in einer visuellen Suchaufgabe leichter durch saliente (d.h. auffällige) jedoch affektiv neutrale Reize (Distraktoren) ablenken ließen, als Versuchsteilnehmer mit niedrigeren Angstwerten (Moran und Moser, 2015). Die Leistung in der Konfliktbedingung (Executive Control) des ANT korrelierte weiterhin mit der im ACS selbstberichteten Aufmerksamkeitskontrolle und Angstmaßen (Reinholdt-Dunne et al., 2013). Im Vergleich verschiedener negativer Affekte zeigte sich, dass nur eine Angstinduktion, im Vergleich zu einer Wutinduktion, zu einer Reduktion exekutiver Kontrolle führte, was umgekehrt auf einen spezifisch negativen Einfluss von Angst auf exekutive Kontrolle hinweist (Shields et al., 2016). Auf neuronaler Ebene konnte wiederum gezeigt werden, dass unterschiedliche Angstwerte mit Aktivierungsunterschieden in präfrontalen Regionen zusammenhängen. Gesunde Versuchsteilnehmer mit höheren Angstwerten zeigten eine reduzierte präfrontale Aktivierung in einer visuellen Suchaufgabe (mit affektiv neutralen Distraktoren) (Bishop, 2009). Eine andere Studie, die eine fMRT kompatible Version des Strooptests verwendete, zeigte, dass Versuchsteilnehmer mit höheren Angstwerten in dieser Aufgabe zu höheren Fehlerraten neigten und eine höhere Aktivität in Teilen des präfrontalen Kortex zeigten (Basten et al., 2011).

Interozeptive Wahrnehmung und das Netzwerk der anterioren Insel

Interozeptive Wahrnehmung, d.h. die Wahrnehmung körpereigener Prozesse und deren Veränderung ist die Grundlage für die Wahrnehmung von Emotionen (Critchley et al., 2004). Interozeptive Wahrnehmung kann als die Erfahrung des physiologischen Zustandes des gesamten Körpers, einschließlich der Wahrnehmung emotionaler Prozesse und physiologischer Veränderungen, die aus dem Körper aufsteigen, definiert werden (Craig, 2002). Interozeptive Wahrnehmung ist in verschiedenen Messverfahren operationalisiert

worden. Garfinkel et al. (2015) unterscheiden die Begriffe interozeptive Genauigkeit, interozeptive Sensibilität und interozeptives Bewusstsein. Interozeptive Genauigkeit (interoceptive accuracy), ist hierbei die Fähigkeit innere Prozesse wie zum Beispiel Herzschläge wahrzunehmen, was in einem objektivierbaren Verfahren wie einem EKG (Elektrokardiogramm) überprüft wird. Bei interozeptiver Sensibilität (interoceptive sensibility) geht es im Gegensatz dazu um die rein subjektiv erfasste Einschätzung (z. B. in einem Fragebogen), wie gut die eigenen Fähigkeiten eingeschätzt werden interne Prozesse wahrzunehmen. Interozeptives Bewusstsein (interoceptive awareness) stellt einen Quotienten aus den beiden anderen Verfahren dar, und ist somit ein „metakognitives Maß“ dafür, inwiefern die subjektive Einschätzung der interozeptiven Fähigkeiten mit den objektivierbaren Leistungen übereinstimmen. Von diesen drei Messparametern der interozeptiven Wahrnehmung zeigt zumindest die erste, das heißt die objektivierbare interozeptive Genauigkeit, eine moderate Heritabilität von 30% (Eley et al., 2007) und könnte sich somit als intermediärer Phänotyp qualifizieren (Domschke et al., 2010). Studien deuten an, dass interozeptive Genauigkeit auch mit der Erkrankung zusammenhängt. So zeigten Patienten mit Panikstörung in der Vergangenheit eine höhere interozeptive Genauigkeit als eine Kontrollgruppe (Ehlers und Breuer, 1992). In gesunden Versuchsgruppen zeigten Versuchsteilnehmer mit höherer Angstsensitivität ebenfalls eine erhöhte interozeptive Genauigkeit (Stewart et al., 2001; Van der Does et al., 2000). Die Befunde konnten in manchen Studien jedoch nicht repliziert werden (Asmundson et al., 1993). So zeigte sich in einer Studie, dass Patienten mit Panikstörung nicht bessere interozeptive Genauigkeit zeigten, sich jedoch von einer Kontrollgruppe bezüglich der subjektiven Einschätzung ihrer interozeptiven Wahrnehmung unterschieden (Yoris et al., 2015). Diese sogenannten Metakognitionen wurden in dieser Studie hauptsächlich operationalisiert als katastrophisierende Gedanken und Ängste bezüglich interozeptiver Wahrnehmung.

Kognitiv behaviorale Modelle der Panikstörung argumentieren, dass interozeptive Genauigkeit eng mit einem kognitiven Aufmerksamkeitsbias gegenüber interozeptiven Vorgängen zusammenhängt. Es wird argumentiert, dass erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber physiologischen Veränderungen wie zum Beispiel einer Zunahme des Herzschlages zu einer kognitiven Verstärkung der physiologischen Veränderungen führen kann (Clark, 1986; Domschke et al., 2010; Pauli et al., 1997; Schmidt und Trakowski, 1999).

Personen mit erhöhter interozeptiver Wahrnehmung, die gleichzeitig Befürchtungen gegenüber physiologischen Veränderungen wie zunehmendem Herzschlag, Schwindel, Schwitzen etc. (siehe Angstsensitivität) haben, reagieren möglicherweise schneller auf physiologische Veränderungen mit einer ausgeprägten Alarmierungsreaktion.

Auf neuronaler Ebene wurde Interozeption in der vorderen Insel (Insula anterior) verortet. Es wird argumentiert, dass in der vorderen Insel interne physiologische Informationen aus dem gesamten Körper zusammentreffen und zu einem „Materialisierten Selbst“ (material self) zusammenfinden (Craig, 2002). In einer Studie, in der interozeptive Genauigkeit gemessen wurde, indem Versuchsteilnehmer den Zeitpunkt ihres Herzschlages angeben sollten, wurde erhöhte Aktivität im Bereich der vorderen Insel und dem somatomotorischen Kortex und dem Gyrus cinguli festgestellt (Critchley et al., 2004). Mit einem abgewandelten Ansatz, bei dem neuronale Aktivität beim Zählen der Herzschläge mit dem Zählen akustischer Reize verglichen wurde, wurde erhöhte Aktivität während der interozeptiven Bedingung in der vorderen Insel, dem Thalamus, in frontalen Regionen sowie somatomotorischen Gebieten festgestellt (Pollatos et al., 2007). Gesunde, weibliche Versuchspersonen zeigten in einer fMRT Untersuchung, die den Aufmerksamkeitsfokus auf interne, körperliche Reize manipulierte, dass erhöhte Angstsensitivität mit erhöhter Aktivität der Amygdala und des Angstkreises zusammenhing (Pfleiderer et al., 2014). Die Studie liefert auf neuronaler Ebene einen Mechanismus, wie interozeptive Aufmerksamkeit in Personen mit hoher Angstsensitivität eine Angstreaktion initiiert.

Im fMRT Ruhezustand zeigte die vordere Insula ebenfalls erhöhte funktionelle Konnektivität mit diesem Netzwerk von Regionen, welches auch als das Saliencenetzwerk bezeichnet wird (Seeley et al., 2007). Eine Reihe Studien zeigen, dass das Saliencenetzwerk nicht nur in die interozeptiven Wahrnehmung körperlicher Prozesse involviert ist, sondern saliente Reize im Allgemeinen verarbeitet (Menon und Uddin, 2010; Sridharan et al., 2008). Durch ihre zentrale anatomische Position und die engen Verbindungen zu exterozeptiven Aufmerksamkeitsnetzwerken ist die vordere Insel in der Lage die Integration emotionaler und kognitiver Netzwerke zu regulieren (Gu et al., 2013). Ob diese Netzwerke möglicherweise in der Panikstörung Dysfunktionen zeigen, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Das Aufmerksamkeitsnetzwerk als intermediärer Phänotyp von Angsterkrankungen

Wie oben zusammengefasst, wurden in der Vergangenheit bereits eine Reihe Kandidatengene identifiziert, die mit der Panikstörung in Verbindungen gebracht werden konnten. Zwei vielversprechende Kandidatengene, die sowohl mit der Regulierung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes als auch der Panikstörung in Verbindung stehen, sind das Neuropeptid S Rezeptor Gen (*NPSR1*) und das Adenosin 2A Rezeptor Gene (*ADORA2A*).

Neuropeptid S Rezeptor Gen (*NPSR1*)

Neurobiologie: Hinweise, dass Neuropeptid S (NPS) in Zusammenhang mit der Regulierung des Arousal und der Angstreaktion steht, ergaben sich zunächst aus Tierstudien. Hier konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von NPS zu einer Verminderung der Angstreaktion in unterschiedlichen tierexperimentellen Verfahren führte (Pulga et al., 2012; Rizzi et al., 2008). Paradoxerweise scheint NPS gleichzeitig das physiologische Arousal zu steigern (Xu et al., 2004). Neuropeptid S (NPS) wird in Regionen des Hirnstamms in der Nähe des LC exprimiert (Reinscheid und Xu, 2005), worüber es möglicherweise seine Arousal steuernde Wirkung erreichen kann. Im menschlichen Genom befindet sich das NPS Rezeptor Gen auf Chromosom 7p14.3, wobei ein Einzelbasenaustausch (single nucleotide polymorphism, SNP) von A zu T (A/T, rs324981) zu einem Aminosäureaustausch an Position 107 und damit zu funktionell relevanten, das heißt biochemisch nachweisbaren Veränderungen in der Rezeptoraffinität für NPS führt (Reinscheid und Xu, 2005).

Psychophysiologie: Es sind zu diesem Zeitpunkt keine Ergebnisse aus Humanstudien zum Effekt von NPS auf die Angstreaktion oder die Steuerung des Arousal verfügbar. Auf genetischer Ebene zeigt sich jedoch einen Zusammenhang zwischen bestimmten Varianten des NPS Rezeptorgens (*NPSR1*). *NPSR1* rs324981 T Allel Träger zeigten höhere Angstsensitivitätswerte, eine stärkere physiologische Angstreaktion in Form schnelleren Herzschlags und stärkerer Symptomatik während einer angstinduzierenden Verhaltensprobe (Domschke et al., 2011). Insgesamt konnte innerhalb der weiblichen Gruppe ein Zusammenhang zwischen dem *NPSR1* T Allel und dem Auftreten der Panikstörung nachgewiesen werden. In einer früheren Studie war ebenfalls ein Zusammenhang des T Allels und Panikstörung berichtet worden, allerdings im männlichen Teil der Stichprobe

(Okamura et al., 2007). Diese Studie ist auf Grund unterschiedlicher methodischer Ansprüche und auf Grund unterschiedlicher genetischer Herkunft der Stichprobe (Japan) nur bedingt vergleichbar (vgl. Domschke et al., 2011). Die Interaktion zwischen *NPSR1* T Allel und traumatischen Ereignissen in der Kindheit hing mit höherer Angstsensitivität im Erwachsenenalter als potentielltem Risikofaktor der Panikstörung zusammen (Klauke et al., 2014).

Neuronale Netzwerke: Auf neuronaler Ebene ergab sich für Träger des T Allels eine niedrigere Aktivität im Bereich des dlPFC, des Orbitofrontalkortex sowie des ACC während des Betrachtens ängstlicher Gesichtern bei Patienten mit Panikstörung (Domschke et al., 2011). Beim Betrachten ängstlicher Gesichtern wurde eine höhere Aktivität des basolateralen Teils der Amygdala bei gesunden Versuchspersonen beobachtet (Dannlowski et al., 2011). In einer explorativen Analyse, das heißt mit niedrigerer statistischer Schwelle, zeigten sich ebenfalls Aktivierungsunterschiede im dlPFC, der rechten Insel und dem ACC. In einer funktionellen Nahinfrarotstudie (fNIRS) konnte in einem emotionsbasierten Strooptest zwar kein Unterschied zwischen *NPSR1* Genotypen in den Verhaltensmaßen festgestellt werden, allerdings fiel auf, dass bei Trägern des T Allels in frontalen Regionen der in den AA Homozygoten beobachtete emotionale Stroopeffekt ausblieb (Tupak et al., 2013). Die Autoren diskutieren, ob das A Allel insgesamt am ehesten als protektiver Faktor gesehen werden sollte. Das T Allel war schließlich assoziiert mit einer stärkeren subjektiv erfahrenen Angstreaktion in einem Furchtkonditionierungsparadigma, die im Gegenzug mit erhöhter Aktivität im dorsalen ACC und dem medialen Präfrontalkortex zusammenhing (Raczka et al., 2010). Die Furchtkonditionierung selbst, genauso wie das mittels Hautleitfähigkeit gemessene Arousal, hingen nicht mit dem *NPSR1* Genotyp zusammen. Ein Zusammenhang mit der Steuerung der Aufmerksamkeitsnetzwerke konnte in einer Studie nachgewiesen werden, in der ereigniskorrelierte Potentiale (ERPs) während eines modifizierten Flankertests untersucht wurden. Hier konnte gezeigt werden, dass Träger des T Allels sowohl eine gesteigerte Response Inhibition als auch ein gesteigertes Error Monitoring aufwiesen (Beste et al., 2013). Insgesamt zeigten sich somit über verschiedene Studien hinweg in Abhängigkeit des *NPSR1* Genotyps Aktivierungsunterschiede in der Amygdala sowie präfrontaler Areale, die zum Aufmerksamkeitsnetzwerk gehören.

Adenosin 2A Rezeptor Gen (*ADORA2A*)

Neurobiologie: Koffein entfaltet seine Wirkung im Gehirn über *ADORA1A* und *ADORA2A* Rezeptoren (Fredholm et al., 1999). Zumindest der physiologische Effekt von Koffein scheint hier über *ADORA2A* Rezeptoren realisiert zu werden (Huang et al., 2005). Ein Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) im *ADORA2A* Rezeptorgen, die *ADORA2A* 1976T/C (rs5751876) Variante, zeigte in unterschiedlichen Studien einen Zusammenhang mit der Panikstörung und verwandten Phänotypen. Diese stumme Mutation im menschlichen Chromosomenabschnitt 22q11.21 führt zu einem C/T Basenaustausch in Exon 2, aber keinem konsekutiven Aminosäureaustausch. Der TT homozygote Genotyp wurde häufiger in einer Patientenstichprobe mit Panikstörung als in einer Kontrollgruppe gefunden (Deckert et al., 1998), was später repliziert werden konnte (Hamilton et al., 2004) und scheint mit erhöhten Angstwerten in einer gesunden Stichprobe zusammenzuhängen (Hohoff et al., 2010). Beide Befunde stützen eine genetische Kopplungsstudie (Linkage) die einen Zusammenhang zwischen dem 22q11.23 Locus und der Panikstörung fand (Hamilton et al., 2003).

Psychophysiologie: Eine Vielzahl Befunde weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Panikstörung und einer Dysfunktion in der adenosinergen Neuromodulation hin. So wurde gezeigt, dass der Adenosin Antagonist Koffein Angst und Panikattacken auslösen kann (Charney et al., 1985; Nardi et al., 2007; Telch et al., 1996). Koffein hat, teilweise in Abhängigkeit der Dosis, sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf die Stimmung und Leistungsfähigkeit (Hofmann et al., 2011). Es führt zu einer Steigerung der physiologischen Erregung (Barry et al., 2008) sowie kortikaler Funktionen (Einothar und Giesbrecht, 2013). Aus diesen Gründen löste Koffein ein hohes Interesse in der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen aus.

Veränderungen in der adenosinergen Neuromodulation könnten die Entstehung der Panikstörung durch erhöhtes physiologisches Arousal und durch Einflüsse auf die Funktion der Aufmerksamkeitsnetzwerke fördern. In Bezug auf die physiologische Komponente konnte in einem Emotionspotenzierten Startleparadigma gezeigt werden, dass Träger des homozygoten TT Genotyps eine veränderte physiologische Angstreaktion in Reaktion auf unangenehme Reize nach Koffeinkonsum aufwiesen (Domschke et al., 2012a). Der TT Genotyp schien ferner zu unterschiedlichen Reaktionen des autonomen Nervensystems bei Patienten mit Blut-Spritzenphobie während einer Injektion zu führen (Hohoff et al., 2009). In

einer gesunden Stichprobe berichteten Träger des TT Risikogenotyps signifikant höhere Angstwerte nach experimentell kontrolliertem Koffeinkonsum (Alsene et al., 2003). In diesem Zusammenhang konnte (mit Ausnahmen) gezeigt werden, dass Träger des TT Risikogenotyps im Alltag durchschnittlich weniger oder seltener Koffein konsumieren als Träger des C Allels (Cornelis et al., 2007; Domschke et al., 2012a; Ausnahme: Rogers et al., 2010).

Neuronale Netzwerke: Es konnten bisher keine Studien gefunden werden, die den Einfluss des *ADORA2A* Genotyps auf neuronale Aktivierung mittels bildgebenden Verfahren untersuchten. Es gibt jedoch indirekt Hinweise durch Verhaltensstudien, die nahelegen, dass Koffein, der *ADORA2A* Rezeptor und der *ADORA2A* Genotyp in der Regulierung der Aufmerksamkeitsnetzwerke involviert sind. So konnte eine vergleichsweise konsistente Steigerung der attentionalen Leistungsfähigkeit über viele Studien hinweg nach Koffeinkonsum gemessen werden (vgl. Einother und Giesbrecht, 2013). Es ergaben sich zudem erste Hinweise, dass der *ADORA2A* Genotyp die Funktionen der Aufmerksamkeitsnetzwerke nach Koffeinkonsum beeinflusste. Es konnte gezeigt werden, dass Träger des homozygoten TT Risikogenotyps niedrigere Werte in der Aufmerksamkeitskontrolle (Executive Control) nach kontrolliertem Koffeinkonsum zeigten (Renda et al., 2015). Die Autoren der Studie diskutieren, dass dieser Leistungsunterschied auf unterschiedliche Angstwerte der Versuchsteilnehmer zurückzuführen sein könnte.

Zusammenfassung und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Die Studienergebnisse aus klinischen Stichproben bei Patienten mit Panikstörung, sowie Befunde zu sogenannten intermediären Phänotypen der Panikstörung bei gesunden Probandengruppen weisen auf neuronale Dysfunktionen in Aufmerksamkeitsnetzwerken hin. Die oben zusammenfasste Studienlage liefert hierzu Hinweise auf kognitiv-behavioraler, neuropsychologischer, psychophysiologischer, molekularbiologischer, genetischer und funktionell bildgebender Ebene. In einem funktionellen bottom-up / top down Modell zeigen sich zunächst Auffälligkeiten in der Steuerung des physiologischen Arousal. In einigen Studien findet sich eine physiologische Hyperreagibilität z.B. auf pharmakologische, die körperliche Erregung steigernde Substanzen. Ferner finden sich Hinweise, dass relevante Kandidatengene von Angst und Angsterkrankungen (z.B. *ADORA2A* und *NPSR1*) in Teilen

des zerebralen Arousal-systems exprimiert sind oder auf Grund ihrer molekulargenetischen Mechanismen in die Regulierung des Arousal eingebunden zu sein scheinen. Physiologisches Arousal und Alerting scheinen als bottom-up Prozess auf neuronaler Ebene eng mit einander verbunden zu sein. Alerting sorgt für eine gesteigerte Alarmbereitschaft gegenüber internen oder externen salienten Reizen. Eine Dysregulation in diesem System könnte zu einer erhöhten Wachsamkeit gegenüber körpereigenen Reizen führen.

Weniger erforscht scheint die Rolle der top-down Prozesse zu sein. Es finden sich Hinweise, dass bei Angsterkrankungen exekutive Funktionen Aufmerksamkeitsprozesse in der top-down Verarbeitung von sowohl furchtrelevanten als auch neutralen Reizen gestört zu sein scheinen. Wiederum finden sich auch Hinweise, dass relevante Kandidatengene für die Panikstörung in der Regulierung kortikaler Aufmerksamkeits- und exekutiver Funktionen einbezogen zu sein scheinen. Insgesamt könnten verminderte Funktionen des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes gestörte top-down Kontrolle reflektieren.

Schließlich scheinen interozeptive Netzwerke, die in der körpereigenen Wahrnehmung und der Veränderung körperlicher Signale involviert sind, ein wichtiges Bindeglied darzustellen. Als zentrale anatomische Struktur in diesem Netzwerk ist die Insel aufgefallen, die neben ihrer Rolle in der körpereigenen Wahrnehmung auch Verbindungen zum Executive Control Netzwerk besitzt. Indem sie die physiologischen Veränderungen wahrnimmt und gleichzeitig mit dem regulierenden top-down Netzwerken anatomisch verbunden ist, könnte die Insula und damit das interozeptive Netzwerk eine zentrale Schaltstelle im Aufmerksamkeitsnetzwerk darstellen, welche bei Patienten mit Panikstörung dysbalanciert ist.

Fragestellung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Rolle der Funktionen exterozeptiver und interozeptiver Aufmerksamkeitsnetzwerke bei der Entstehung der Panikstörung zu untersuchen.

In einem schrittweisen Vorgehen sollen zunächst in Studie 1 und Studie 2 in einem grundlagenwissenschaftlichen Ansatz intermediäre Phänotypen für die Panikstörung bei gesunden Versuchspersonen, die prästratifiziert für *NPSR1* und *ADORA2A* Risikogenotypen sind, in den Mittelpunkt gestellt werden. Mittels fMRT sollen exterozeptive

Aufmerksamkeitsnetzwerke während der Durchführung des ANTs betrachtet werden. Die Funktion interozeptiver Aufmerksamkeitsnetzwerke soll auf behavioraler Ebene mit Hilfe einer Aufgabe zur interozeptiven Wahrnehmung untersucht werden. Auf neuronaler Ebene sollen im fMRT Konnektivitäten in insulären interozeptiven Netzwerken verglichen werden.

In einem zweiten Schritt sollen in einem klinischen Ansatz in einer Gruppe von Patienten mit Panikstörung neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerke sowie deren Reversibilität nach einer kognitiven Verhaltenstherapie untersucht werden. Als zentrale Messgröße soll hier die Konnektivität in fronto-parietalen fMRT Ruhenetzwerken untersucht werden. Mögliche veränderte Konnektivitäten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe werden vor und nach einer sechswöchigen KVT analysiert.

Teil A: Grundlagenwissenschaftlicher Ansatz

Die Modulation von Alerting und Executive Control im neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerk durch *NPSR1* Genvariation und deren Zusammenhang mit Angstsensitivität (Studie 1)

Die Aktivierung des bottom-up Alertingnetzwerks und des top-down Executive Control (Konflikt) Netzwerks wird auf neuronaler Ebene mittels fMRT und des Attentional Network Test (ANT, Fan et al., 2005) bei gesunden Versuchsteilnehmern, die für den *NPSR1* rs324981 SNP prästratifiziert sind, untersucht. Es wird erwartet, dass

- (1) Träger des *NPSR1* TT Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen im Gegensatz zu A Allelträgern eine erhöhte Leistung des Alerting auf neuropsychologischer Ebene zeigen.
- (2) Träger des *NPSR1* TT Risikogenotyps eine erhöhte Aktivität innerhalb des Alertingnetzwerks auf neuronaler Ebene zeigen.
- (3) Träger des *NPSR1* TT Risikogenotyps eine reduzierte neuropsychologische Leistung in der exekutiven Aufmerksamkeit zeigen.
- (4) Träger des *NPSR1* TT Risikogenotyps eine niedrigere Aktivität des Executive Control Netzwerks auf neuronaler Ebene zeigen.

- (5) Bei Trägern des *NPSR1* TT Risikogenotyps, auf Basis früherer Befunde zur veränderten Angstsensitivität in dieser Probandengruppe, die veränderte Aktivität im Alertingnetzwerk auf neuronaler Ebene teilweise mit der Ausprägung der Angstsensitivität zusammenhängt.

Die Modulation von exterozeptiven (Alerting und Executive Control) und interozeptiven Netzwerken durch *ADORA2A* Genvariation (Studie 2)

In Anlehnung an obige Fragestellungen wird in Studie 2 die Aktivität des Alerting Netzwerks und Executive Control Netzwerks bei gesunden Versuchsteilnehmern, die für den *ADORA2A* 1976T/C (rs5751876) SNP prästratifiziert sind, untersucht. Ausgehend von bisherigen Befunden zur adenosinergen Kontrolle verschiedener Domänen der Aufmerksamkeit sowie der durch teilweise reduzierten Konsum dokumentierten erhöhten Koffeinsensitivität bei Trägern des *ADORA2A* TT Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen wird weiterhin der Einfluss des *ADORA2A* Genotyps auf interozeptive Genauigkeit (Schandry, 1981) sowie auf die Konnektivität im interozeptiven Netzwerk auf neuronaler Ebene untersucht. Es wird erwartet, dass

- (1) Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen im Gegensatz zu C Allelträgern eine erhöhte Leistung des Alerting auf neuropsychologischer Ebene zeigen.
- (2) Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps eine erhöhte Aktivität des Alertingnetzwerks auf neuronaler Ebene zeigen.
- (3) Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen im Gegensatz zu C Allelträgern eine niedrigere Leistung in der exekutiven Aufmerksamkeit auf neuropsychologischer Ebene zeigen.
- (4) Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps eine reduzierte Aktivität innerhalb des Executive Control Netzwerks auf neuronaler Ebene zeigen.
- (5) Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen im Gegensatz zu C Allelträgern eine erhöhte interozeptive Genauigkeit des eigenen Herzschlags zeigen.

- (6) Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps im fMRT Ruhezustand eine erhöhte Konnektivität innerhalb des insulären interozeptiven Netzwerks zeigen.

Teil B: Klinischer Ansatz

Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Patienten mit Panikstörung im fMRT resting-state (Studie 3)

In Studie 3 soll das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk in einer klinischen Stichprobe bei Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu einer in Bezug auf Alter, Geschlecht und Schulbildung gematchten gesunden Kontrollgruppe untersucht werden. Hierzu wird im fMRT eine Ruhenetzwerkuntersuchung zunächst vor Aufnahme einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) durchgeführt. Es wird erwartet, dass

- (1) Patienten mit Panikstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe eine abweichende funktionelle Konnektivität im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk zeigen.
- (2) In Anlehnung an frühere Studien soll die Konnektivität innerhalb des DMN und des Saliencenetzwerks untersucht werden, wobei auf Basis früherer Studien arealabhängig teilweise eine reduzierte, teilweise eine erhöhte Konnektivität innerhalb des DMN und innerhalb des Saliencenetzwerks in Patienten mit Panikstörung erwartet wird.

Aufmerksamkeitskontrolle bei Patienten mit Panikstörung (Studie 3)

In Weiterführung der Aufmerksamkeitskontrolltheorie bei Angst und Angsterkrankungen soll untersucht werden, ob sich die selbstberichtete Aufmerksamkeitskontrolle (ACS, Derryberry et al., 2002) zwischen Patienten mit Panikstörung und der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet. Es wird erwartet, dass

- (1) Patienten mit Panikstörung eine signifikant niedrigere Aufmerksamkeitskontrolle im Vergleich zur Kontrollgruppe berichten.
- (2) Die Konnektivität innerhalb des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks einen Zusammenhang mit Aufmerksamkeitskontrolle zeigt und somit niedrige Konnektivität innerhalb des Netzwerks mit reduzierter Aufmerksamkeitskontrolle assoziiert ist.

Veränderlichkeit neuronaler Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Patienten mit Panikstörung im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie (Studie 3)

Schließlich soll das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk mittels einer fMRT Ruhemessung erneut nach Durchführung einer sechswöchigen störungsspezifischen KVT untersucht werden. Die Frage ist, ob sich die Veränderungen innerhalb des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks nach Abschluss der Therapie wieder rehabilitiert haben. Es wird erwartet, dass

- (1) Der Unterschied in der Konnektivität innerhalb des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks zwischen Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollen nach Abschluss der Therapie vermindert ist, und zwar insbesondere in Patienten, die von der KVT profitiert haben (sogenannte Responder).

Methode Studie 1

Versuchsteilnehmer

NPSR1: Für die Fragestellungen zum *NPSR1* Genotyp lagen die Daten von 47 gesunden Versuchsteilnehmern (Alter: M=25,4 (SD=2,7); Frauen: N=24) vor. Die Genotyphäufigkeiten waren TT: N=15, AT: N=16; AA: N=16. Die Genotypgruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten

| Variable | Gesamt | <i>NPSR1</i> Genotyp (rs324981) | | | Statistik |
|---------------------|------------|---------------------------------|------------|------------|-----------------|
| | | TT | AT | AA | |
| N | 47 | 15 | 16 | 16 | |
| Alter, M (SD) | 25,4 (2,7) | 24,8 (1,7) | 25,8 (2,9) | 25,8 (3,3) | $F(45)=0,6$ |
| Geschlecht (w/m) | 24/23 | 11/4 | 7/9 | 6/10 | $\chi^2(2)=4,5$ |

Rekrutierung und Einschlusskriterien

Die Rekrutierung der gesunden, rechthändigen Versuchsteilnehmer erfolgte über den DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereich SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt Z02 und C02) am Standort Würzburg. Im Rahmen dieses Sonderforschungsbereichs wurde in Würzburg ein Probandenpool etabliert. Im Rahmen einer Voruntersuchung wurden gesunde, kaukasisch stämmige Versuchspersonen auf Einschlusskriterien gescreent und für Kandidatengene genotypisiert. Hierdurch war es möglich, gezielt eine gleich große Anzahl an Risikogen- und Nichtrisikogenträgern zu rekrutieren. Beim Rekrutieren wurde ferner darauf geachtet, dass die Teilnehmer sich per Genotyp nicht in Bezug auf Alter und Geschlecht unterschieden. Alle Versuchsteilnehmer in Studie 1 waren Studenten unter 35 Jahre, die an der Universität Würzburg rekrutiert wurden. Zu den Einschlusskriterien gehörte weiterhin Rechtshändigkeit, welche mit dem Edinburgh Händigkeitfragebögen überprüft wurde (Oldfield, 1971). Die Patienten wurden zunächst per Email kontaktiert und bei Interesse an einer Studienteilnahme in einem Telefongespräch in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien befragt. Zu den Ausschlusskriterien gehörten somatische, neurologisch oder psychiatrische Erkrankungen, und die Einnahme von Medikamente (mit Ausnahme Kontrazeptiva), der Konsum illegaler Drogen sowie der exzessive Konsum von Alkohol (> 14 Einheiten pro Woche), Zigaretten (> 20 Zigaretten pro Tag) oder Koffein (> 3 Tassen pro Tag). Schwangerschaft und

Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (z.B. ferromagnetische Implantate) waren weitere Ausschlusskriterien. Die Versuchsteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25€. Alle Teilnehmer wurden schriftlich und mündlich über den Hintergrund der Studie sowie in Bezug auf Anonymisierung und Vertraulichkeit der Daten aufgeklärt. Alle Versuchsteilnehmer erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Sie willigten des Weiteren schriftlich ein, im Falle eines radiologischen Zufallsbefundes informiert zu werden.

Genotypisierung

Die Genotypisierung für *NPSR1* rs324981 A/T wurde gemäß publizierter Protokolle im Labor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Prof. Dr. J. Deckert) des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt (Domschke et al., 2011). Frühere Studien verglichen Träger des T Allels mit homozygoten AA Trägern (Beste et al., 2013; Domschke et al., 2011; Tupak et al., 2013). Explorative Analysen im Alertingnetzwerk zeigten jedoch (siehe unten), dass in der vorliegenden Studie ein rezessives Modell (TT vs. A) die Daten besser erklären konnte. Aus diesem Grund wurde die Teilnehmer in TT vs AT/TT Träger eingeteilt (vergleiche auch Klauke et al., 2014).

NPSR1 rs324981 TT AT/TT

Verhaltensdaten und Fragebögen

Angstsensitivitätsindex (ASI)

Angstsensitivität (AS) beschreibt die Tendenz eines Individuums, Symptome der Angst mit bedrohlichen Konsequenzen zu assoziieren, d.h. als potentiell schädlich und gefährlich einzustufen (Reiss et al., 1986). AS wurde mit der deutschen Version des ASI gemessen (ASI, Alpers und Pauli, 2001), einem Fragebogen zur Selbsteinschätzung mit 16 Fragen (z.B. #6 „Es macht mir Angst, wenn mein Herz schnell schlägt“).

State-Trait-Angst-Inventar (STAI)

Der STAI Fragebogen (Laux und Spielberger, 1981) ist ein zweiteiliges Instrument zur Erfassung der Zustandsangst („state anxiety“; z.B. #3 „Ich bin angespannt“) und der Eigenschaftsangst („trait anxiety“). Anhand jeweils 20 Aussagen sollen Versuchsteilnehmer ihren aktuellen Gefühlszustand („in diesem Moment“) und ihren allgemeinen Gefühlszustand überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal („im Allgemeinen“) bewerten.

Beck-Depressions-Inventar II (BDI)

Der BDI (Hautzinger et al., 2006) erfasst das Vorliegen depressiver Symptome und misst den Schweregrad einer Depression. Es handelt sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung in 21 Bereichen mit jeweils vier Zustandsbeschreibungen, die das Spektrum der Belastung abbilden sollen (z.B. #1 „Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte“). Es liegen Cut-off-Werte zur Einteilung des Schweregrads in leichte, mittlere und schwere Depression vor.

Attentional Network Test (ANT)

Der ANT stellt ein computergestütztes Verfahren zur Erfassung der drei Domänen der Aufmerksamkeit Aufmerksamkeitsaktivierung („*alerting*“), Orientierung („*orienting*“), und Konflikt („*Executive Control*“) nach dem Model von Posner (1990) dar. Es handelt sich hierbei um eine Erweiterung des Eriksen Flanker Test (Eriksen und Eriksen, 1974). In einer Reaktionszeitaufgabe erscheinen fünf horizontal angeordnete Pfeile in zufälliger Reihenfolge auf dem Bildschirm, unter- oder oberhalb eines Fixationskreuzes (Abbildung 1). In der kongruenten Bedingung zeigen alle Pfeile in die gleiche Richtung und zwar entweder nach rechts oder nach links (Abbildung 1, B und D). In der inkongruenten Bedingung zeigt der mittlere Pfeile entweder nach rechts oder links und die übrigen, auf den Außenseiten flankierenden Pfeile, zeigen in die entgegengesetzte Richtung (Abbildung 1, F). Die Aufgabe der Versuchsteilnehmer besteht darin, sobald das Pfeilmuster angezeigt wird, so schnell wie möglich durch Tastendruck die Richtung des mittleren Pfeils anzugeben. Das Erscheinen des Pfeilmusters wird in einem Teil der Durchgänge durch das vorgeschaltete Erscheinen eines Hinweisreizes („*cue*“) in Form zweier Asterisken ober- und unterhalb des Fixationskreuzes („***“, „*double cue*“, Abbildung 1 A) angekündigt. Das Anzeigen dieses zeitlich informativen Hinweisreizes soll beim Versuchsteilnehmer eine Alarmierungsreaktion („*alerting*“) auslösen. Ein weiterer Hinweisreiztyp liefert zusätzlich zur Alarmierungsreaktion visuell-räumliche Informationen über die Position des angekündigten Pfeilmusters („*orienting*“). Hierzu erscheint der eine Asterisk ober- oder unterhalb des Fixationskreuzes an der Stelle an der kurz danach das Pfeilmuster erscheint („*spatial cue*“, (Abbildung 1 B). In einigen Durchgängen erscheint dagegen kein Hinweisreiz („*no cue*“). Für inkongruente Pfeilmuster benötigt der Versuchsteilnehmer einen höheren kognitiven Aufwand. Man geht davon aus, dass die umgebenden Pfeile hierbei zu einer stärkeren Ablenkung führen, da der

Versuchsteilnehmer inkompatible Reize ignorieren muss („Executive Control“). Der ANT setzt sich aus mehreren Durchgängen zusammen. Jeder Durchgang beginnt mit einer Fixation (400ms) und danach erscheint entweder ein double cue, ein spatial cue oder eine no cue (150ms). Das Pfeilmuster wird nach einer weiteren Fixation (400ms) angezeigt (1050ms). Auf zufälliger Basis werden zwischen diesen Durchgängen sogenannte „null events“ (2000ms) eingestreut, während denen nur das Fixationskreuz zu sehen ist. Insgesamt bestand die vorliegende modifizierte Version des ANT aus 256 Durchgängen, einschließlich 64 no cue Bedingungen, 64 spatial cue Bedingungen, 64 no cue Bedingungen und 64 null events. Die Versuchsteilnehmer erhielten zunächst eine schriftliche Anweisung (siehe Anhang) und bekamen bevor sie in den Scanner gingen die Möglichkeit sich an einem Computer mit der Aufgabe in einem Übungsszenario vertraut zu machen und Verständnisfragen zu stellen. Im Scanner nahm die Durchführung der Aufgabe ungefähr 14 Minuten in Anspruch.

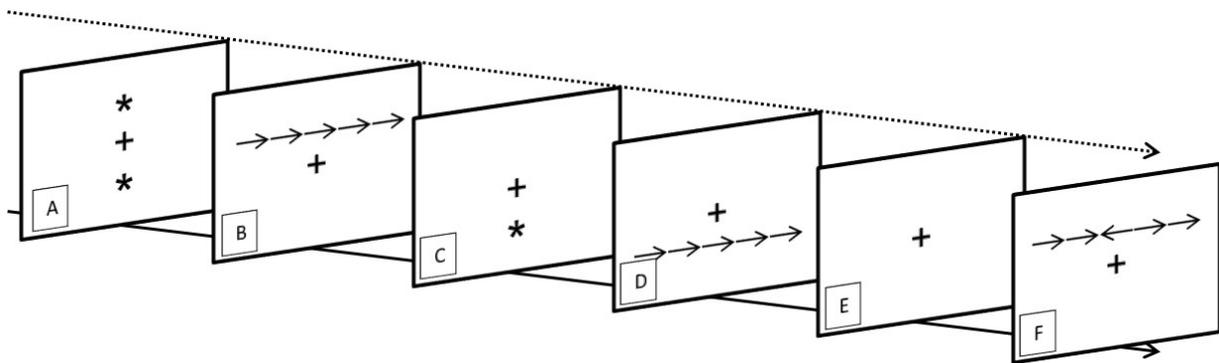


Abbildung 1 Schematische Darstellung des ANT. Am Bildschirm erscheinen nebeneinander fünf Pfeile. Die Aufgabe der Versuchsteilnehmer besteht darin, sobald das Pfeilmuster angezeigt wird so schnell wie möglich durch Tastendruck die Richtung des mittleren Pfeils anzugeben. Die Pfeile zeigen entweder alle in die gleiche Richtung (z.B. „B“, kongruente Bedingung) oder in unterschiedliche Richtungen („F“, inkongruente Bedingung). Es erscheint entweder kein Cue, ein zeitlich informativer Double Cue („A“) oder ein zeitlich und räumlich informativer Spatial Cue („C“).

fMRT Paradigma

Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT

Für die Durchführung im Scanner wurde eine wie oben beschriebene modifizierte Version des ANT eingesetzt, um ereigniskorrelierte Aktivierung im fMRT zu erfassen. Veränderungen in der BOLD Response (blood oxygenated level dependent) während der Aufgabe erlauben Rückschlüsse in Bezug auf zeitliche und räumliche Eigenschaften neuronaler Aktivierungsmuster. Die computergestützte Version wurde mittels Presentation (Neurobehavioral Systems, <http://www.neurobs.com>) programmiert und auf dem

Stimulationsrechner ausgeführt. Die Stimuluspräsentation im Scanner erfolgte mittels einer MRT-kompatiblen Videobrille (NNL visual systems), die an der Spule befestigt wurde. Die Reaktionen der Versuchsteilnehmer wurden über eine MRT-kompatible Antwortvorrichtung registriert, die mit den Händen ähnlich wie „Hundeleinen“ gehalten wurden und mit dem Zeigefinger der rechten und linken Hand betätigt wurden (NNL response grips).

MRT-Messung

Die MRT-Messung wurde in der Abteilung für Neuroradiologie (damaliger Dir.: Prof. Dr. L. Solymosi, aktueller Dir.: Prof. Dr. M. Pham) des Universitätsklinikums Würzburgs an einem für klinische Routine zugelassenen 3 Tesla MR-Scanner (TIM Trio, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Der Scanner war mit einer 12-Kanal-Kopfspule ausgestattet. Die Teilnehmer unterzogen sich einer Folge von sowohl strukturellen als funktionellen Sequenzen. Die funktionellen MR-Messungen sind T2*-gewichtete, Gradienten-Echo EPI (Echo Planar Imaging) Sequenzen. Es wurden während des ANT insgesamt 420 Volumen und während der Ruhemessung 360 Volumen mit folgenden Parametern aufgenommen: 36 Schichten, Schichtdicke 3 mm, TR (repetition time) 2000 ms, TE (echo time) 30 ms, flip angle 9°, FoV (field of view) 192 mm. Für die strukturellen Scans wurden T1*-gewichtete MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) Sequenzen mit folgenden Parametern verwendet: 176 Schichten, Schichtdicke 1 mm, TR 2400 ms, TE 2,95 ms, FoV 256 mm, flip angle 9°. Weitere strukturelle Sequenzen wurden im Rahmen der klinisch-neuroradiologischen Diagnostik erhoben. Während der strukturellen Untersuchungen wurden den Versuchsteilnehmern auf Wunsch Filme (Video und Ton) über die Videobrille und die Kopfhörer gezeigt. Die Versuchsteilnehmer wurden vor der Untersuchung schriftlich und mündlich instruiert (siehe Anlage). Eine mündliche Kommunikation war über die Gegensprechanlage und die Kopfhörer zwischen den einzelnen Sequenzen möglich.

Statistische Auswertung Verhaltensdaten und Fragebögen

Fragebögen

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten und Fragebogendaten erfolgte in SPSS 23. Die Fragebögen wurden entsprechend der Vorgaben der jeweiligen Manuale ausgewertet. Die Mittelwerte und Standardabweichung der Fragebögen werden in Tabelle 2 berichtet. Eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung wurde hierbei mit einem Chi² Test untersucht.

Die Unterschiede per Genotyp in Bezug auf Mittelwerte wurden in einer ANOVA untersucht.

Attentional Network Test (ANT)

Auf Verhaltensebene wurden die Effizienzwerte der Aufmerksamkeitsnetzwerke berechnet, indem die Reaktionszeiten der unterschiedlichen experimentellen Bedingungen verglichen wurden. Hierzu wurden Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen aus der Ausgabe der log-Dateien von Presentation mittels einer automatisierten Routine in Matlab eingelesen. Zunächst wurde dann die Treffergenauigkeit über alle Bedingungen, d.h. der Anteil korrekter Reaktionen im Vergleich zu allen Reaktion, berechnet. Inkorrekte Durchgänge und Durchgänge mit verzögerten Reaktionen (> 2000 ms) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Konrad et al., 2006). Für *alerting* wurde die Differenz der Reaktionszeiten zwischen den double cue und den no cue Bedingungen berechnet. Für *orienting* wurde die Differenz der Reaktionszeiten zwischen den spatial cue Bedingungen und den double cue Bedingungen berechnet. Für *Executive Control* wurde die Differenz in Reaktionszeiten zwischen kongruenten und inkongruenten Bedingungen berechnet. Schließlich wurde noch die mittlere Reaktionszeit über alle Durchgänge ermittelt.

Statistische Vergleiche/Analysen

Die ANT Verhaltensdaten wurden mittels eines t-Tests auf Gruppenebene verglichen. Es wurden die mittleren Reaktionszeiten, die Genauigkeit und die Kennwerte der Aufmerksamkeitsleistung (*Alerting* und *Executive Control*) für *NPSR1* (TT vs. AT/AA Genotyp) verglichen.

Statistische Auswertung der fMRT Daten

fMRT Vorverarbeitung

Die funktionellen MRT Daten wurden mittels des Softwarepakets SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging London, UK) vorverarbeitet. Die Daten wurden Schichtinterval (slice time) korrigiert und bewegungskorrigiert (realin and unwarp). Die aus der Bewegungskorrektur gewonnenen sechs Bewegungsparameter wurden visuell auf größere Bewegungen hin geprüft. Daten von Versuchsteilnehmern mit einer maximalen Bewegung von mehr als 2 mm innerhalb eines Volumens oder eine Verschiebung des Kopfes von mehr als 3 mm über alle Volumen hinweg wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Die Daten

wurden schließlich in einen stereotaktischen Raum (Montreal Neurological Institute, MNI) normalisiert und zum Schluss mit einem isotropen Gaußkernel von 8 mm FWHM (full width at half maximum) geglättet.

fMRT statistische 1st-level Analysen

Attentional Network Test (ANT): Zur Analyse der ereigniskorrelierten fMRT Daten während des ANT wurden auf Einzelpersonsebene jeweils Designmatrizen aufgestellt. Hierzu wurden die Zeiten der einzelnen Bedingungen (double cue, spatial cue, no cue, congruent target, incongruent target) in die Designmatrix aufgenommen. Mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells (ALM) werden so bedingungsspezifische Aktivierungsbilder für die drei Aufmerksamkeitsnetzwerke erstellt. Hierzu werden basierend auf früheren Studien (Fan et al., 2005) spezifische Kontraste zwischen den einzelnen Bedingungen berechnet:

Für Aktivität im Alertingnetzwerk, wird der Kontrast zwischen double cue und no cue gebildet. Für die Aktivität im Executive Control Netzwerks wird der Kontrast zwischen der kongruenten und der inkongruenten Bedingung gebildet.

fMRT statistische 2nd-level Analysen

Für die Gruppenvergleiche wurde eine SPM 2nd-level Analyse durchgeführt. Es wurde ein allgemeines lineares Modell für das Alerting und das Executive Control Netzwerk berechnet, mit *NPSR1* Genotyp als unabhängiger Faktor. Hierbei wurde der Haupteffekt Bedingung (main effect of condition, F-test) genutzt, um Regionen zu identifizieren, die mit dem Alerting und dem Executive Control Netzwerk in der gesamten Stichprobe assoziiert waren. Für den *NPSR1* Genotyp wurde zunächst eine ANOVA mit den Gruppenfaktoren TT, AT und AA Genotyp berechnet, um *NPSR1* Genotypeneffekte zu ermitteln. Die Gruppeneffekte der einzelnen Genotypen wurden im nächsten Schritt in t-Tests für unabhängige Stichproben isoliert. Um den Effekt des dimensional Maßes Angstsensitivität zu untersuchen, wurde zusätzlich eine ANCOVA (analysis of covariance) berechnet. Innerhalb der ANCOVA wurde ein unterschiedlicher Zusammenhang zwischen Angstsensitivität und Aktivität innerhalb der Aufmerksamkeitsnetzwerke zwischen den Genotypen mit Hilfe einer Interaktionsanalyse untersucht. Basierend auf früheren Studien wurde die statistische Analyse auf typische Regionen, die mit den Aufmerksamkeitsnetzwerken (jeweils Alerting und Executive Control) assoziiert sind, beschränkt. Mit Hilfe des Wake Forest University

(WFU) Pickatlas (www.fmri.wfubmc.edu) wurden so hypothesengeleitete Regions of Interest (ROIs) konstruiert (aal Atlas). Im Alertingnetzwerk gehörte hierzu der rechte Gyrus präfrontalis (mittlere gyrus frontalis), der rechte lobulus parietalis, der Hirnstamm sowie der Locus coeruleus. Für das Executive Control Netzwerk wurde der rechte Gyrus präfrontalis (mittlere Gyrus frontalis), der rechte Lobulus parietalis superior, Gyrus cinguli anterior, die Insel und das Striatum zur ROI-Analyse hinzugezogen. Innerhalb der zuvor definierten ROIs wurden Ergebnisse ab einer statistischen Schwelle von $p < 0,05$ (FDR korrigiert, Benjamini und Hochberg, 1995) berichtet.

Ergebnisse Studie 1

Verhaltensdaten und Fragebögen

NPSR1: Aufgeteilt für *NPSR1* Genotyp zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Angstsensitivität, Eigenschaftsangst oder Depressivität (Tabelle 2), auch wenn sich für die Eigenschaftsangst ein Trend in Richtung höherer Angstwerte bei TT Homozygoten abzeichnete ($p=0,053$).

Tabelle 2 Verhaltensdaten und Fragebögen

| Variable | <i>NPSR1</i> Genotyp (rs324981) | | Statistiken |
|----------------|---------------------------------|--------------|-------------------------------|
| | TT | AT/AA | |
| N=47 | 15 | 32 | |
| ASI, M (SD) | 13,87 (8,63) | 11,19 (3,45) | $t(45)=1,21$ |
| STAI-T, M (SD) | 36,8 (8,25) | 32,34 (6,62) | $t(45)=1,99$ ($p=0,053$) |
| BDI, M (SD) | 4,93 (4,13) | 3,5 (3,75) | $t(45)=1,18$ |

Abkürzungen: ASI: Anxiety sensitivity index, STAI-T: State-Trait-Angst-Inventar, BDI: Beck depression inventory

Attentional Network Test (ANT)

NPSR1: Auf Verhaltensebene ergaben sich keine Unterschiede zwischen *NPSR1* TT Homozygoten und A Allel Trägern in Bezug auf die Kennwerte der Aufmerksamkeitsnetzwerke Alerting und Executive Control. Die Genotypen unterschieden sich nicht in Bezug auf mittlere Reaktionszeiten und die Reaktionsgenauigkeit (Tabelle 3).

Tabelle 3 Verhaltensdaten Attentional Network Test (ANT) *NPSR1*

| Variable | <i>NPSR1</i> Genotyp (rs324981) | | Statistiken |
|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|
| | TT | AT/AA | |
| N=47 | 15 | 32 | |
| Reaktionszeiten | 537,58 (58,91) | 529,13 72,37 | $t(45)=0,39$ |

| | | | |
|--|---------------|---------------|--------------|
| in ms (SD) | | | |
| Genauigkeit (%), M (SD) | 0,97 (0,03) | 0,96 (0,04) | $t(45)=0,4$ |
| Kennwert Aufmerksamkeit (efficiency score), M (SD) | | | |
| <i>Alerting</i> | 49,86 (26,73) | 53,63 (17,83) | $t(45)=0,57$ |
| <i>Executive Control</i> | 82,58 (23,44) | 73,37 (23,64) | $t(45)=1,15$ |

fMRT Paradigma

Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Alerting

Der Alertingkontrast führte über alle Versuchsteilnehmer hinweg zu einer stärkeren Aktivierung im rechten Lobus parietalis, im mittleren Gyrus frontalis sowie auf Höhe des LC im Hirnstamm (Tabelle 4 und Abbildung 2)

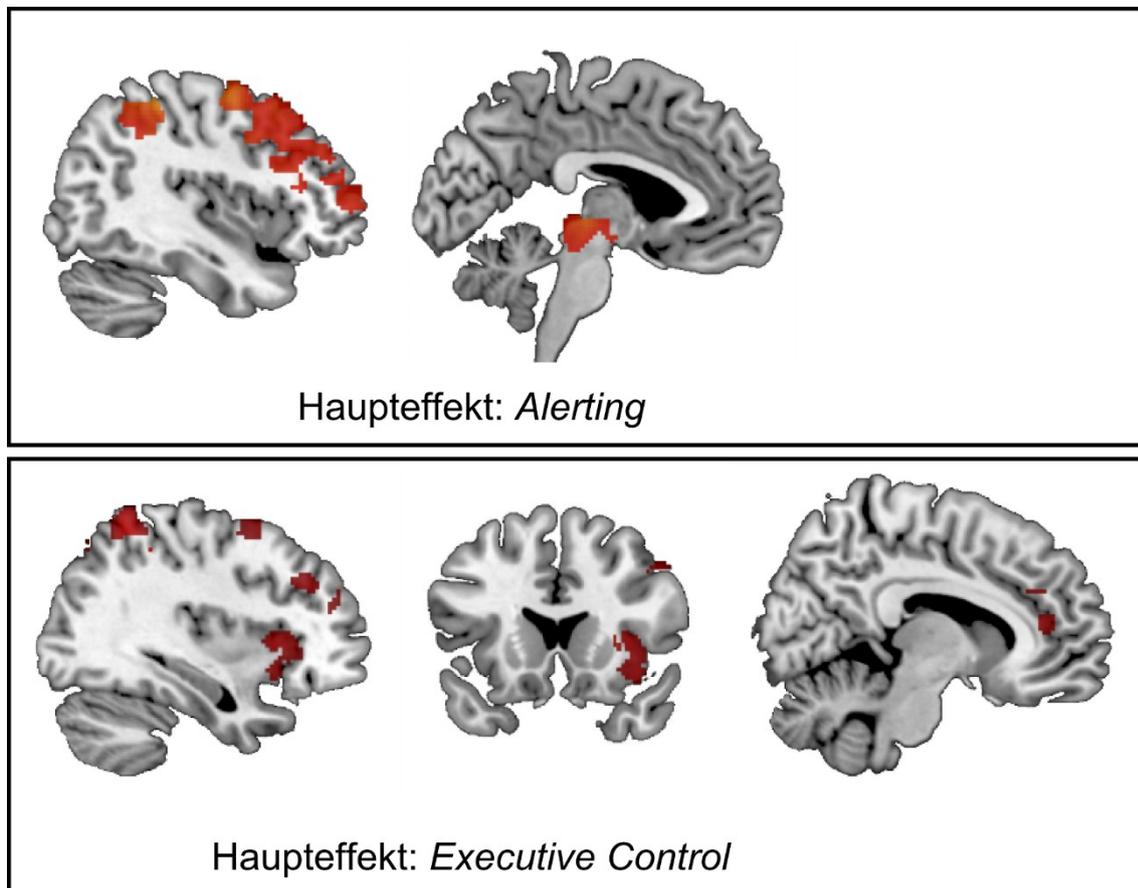


Abbildung 2 Haupteffekt Alerting und Executive Control. Signifikante Aktivierung ($p < 0,001$, unkorrigiert) im Alerting und Executive Control Netzwerk über alle Versuchsteilnehmer hinweg. Zur Darstellung sind die Aktivierungen auf ein T1 gewichtetes anatomisches MRT Bild gelegt.

NPSR1: Zunächst wurde in einer ANOVA mit den Gruppenfaktoren *NPSR1 TT*, *NPSR1 AT*, *NPSR1 AA* in einem Dreigenotypenmodell untersucht, welche Regionen innerhalb des Alertingnetzwerks unterschiedliche Aktivierungen zeigten. Der Haupteffekt Gruppe zeigte,

dass sich in Abhängigkeit des Faktors Genotyp Unterschiede im Hirnstamm auf Höhe des LC (X,Y,Z:4,-10,-10: F=7,59) und im rechten dlPFC (X,Y,Z=40,18,50: F=5,93) zeigten. Der Effect of Interest zeigte, dass in diesen Regionen TT Träger eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu AT und AA Genotypträgern zeigten, was für einen rezessiven Effekt des T Allels spricht (Abbildung 3).

Alerting

Haupteffekt *NPSR1* Genotyp (TT, AT, AA)

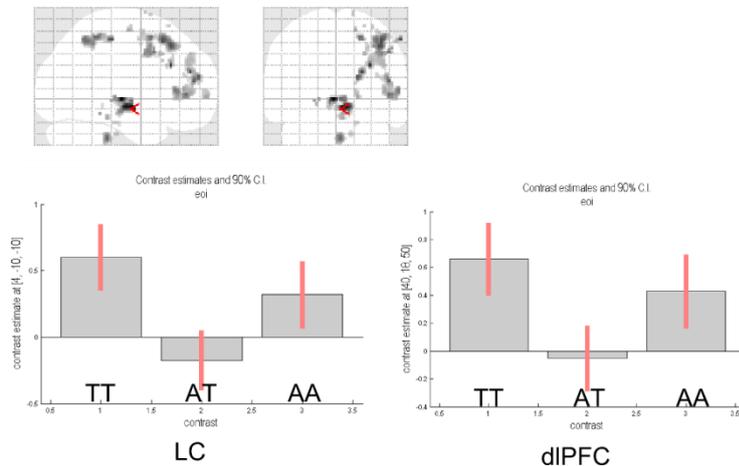


Abbildung 3 Gruppenunterschiede *NPSR1* Genotyp (TT, AT, AA) im Alertingnetzwerk.

In einem anschließenden t-Test zum Gruppenvergleich zeigte sich in Bezug auf den *NPSR1* Genotyp in TT Homozygoten (TT>A) eine stärkere Aktivierung des rechten mittleren Gyrius frontalis und des Hirnstamms (bilateral) auf Höhe des LC (Tabelle 4 und Abbildung 4). Der umgekehrte Kontrast (TT<A) erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Alertingnetzwerk.

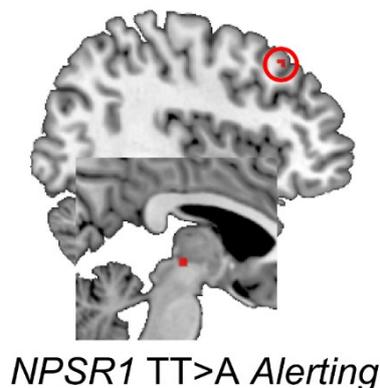


Abbildung 4 *NPSR1* neuronale Effekte im Attentional Network Test (ANT). Bei Trägern des *NPSR1* TT Risikogenotyps zeigte sich eine erhöhte Aktivität im Locus coeruleus (LC) und im rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) während des Alerting

Korrelationsanalysen: Ausgehend von früheren Studien, die einen Zusammenhang zwischen Angstsensitivität und *NPSR1* Risikogenotyp ermittelten, wurde im nächsten Schritt die Interaktion *NPSR1* Genotyp X ASI berechnet. Hier konnte gezeigt werden, dass die stärkere Aktivität im Alertingnetzwerk im rechten mittleren Gyrus frontalis bei Trägern des TT Genotyps mit deren ASI Werten korrelierte. Während Träger des *NPSR1* TT Genotyps in dieser Region eine positive Korrelation zwischen Aktivität und ASI Werten zeigten, offenbarten Träger des *NPSR1* A Allels eine negative Korrelation in dieser Region. Umgekehrt (TT<A X ASI) konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Tabelle 4 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) Alerting

| Region | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert |
|--|-----|-------------|-----|----|--------|
| | | X | Y | Z | |
| <i>Haupteffekt Alerting</i> | | | | | |
| Gyrus parietal superior | R | 22 | -60 | 62 | 7,57 |
| dIPFC | R | 36 | -4 | 60 | 6,05 |
| | R | 40 | 18 | 52 | 3,43 |
| LC | L | -4 | -20 | -2 | 4,51 |
| <i>NPSR1 TT > A</i> | | | | | |
| n.s. | | | | | |
| <i>NPSR1 TT > A (N=47) (ANCOVA ASI)</i> | | | | | |
| dIPFC | R | 36 | 46 | 26 | 3,16 |
| <i>NPSR1 TT < A (N=47) (ANCOVA ASI)</i> | | | | | |
| n.s. | | | | | |

Abkürzungen: dIPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, LC: Locus coeruleus, n.s.: nicht signifikant

Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Executive Control

Über alle Versuchsteilnehmer zeigte der Executive Control Kontrast, d.h. kongruente versus inkongruente Targets, eine erhöhte Aktivität innerhalb eines fronto-parietalen Netzwerks (Tabelle 11). In diesem Netzwerk zeigte sich eine erhöhte Aktivität in der rechten vorderen Insel, im rechten und linken dIPFC, im rechten und linken Gyrus frontalis inferior, im rechten und linken ACC, im mittleren Gyrus cinguli sowie im Lobulus parietals superior. Es zeigte sich ferner Aktivität in subkortikalen Hirnregionen des Hirnstamms, Pons und Mittelhirns, sowie im Cerebellum und in Teilen des visuellen Systems (bilateraler mittlerer Gyrus occipitalis).

NPSR1: Die Gruppenanalysen in Bezug auf den *NPSR1* Genotyp zeigten eine erhöhte Aktivität bei TT Homozygoten im Vergleich zu A Allelträgern im rechten Lobulus parietalis superior und im rechten Gyrus frontalis inferior. Der negative Kontrast (TT < A) erbrachte keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 5).

Korrelationsanalysen: Im *NPSR1* Modell wurde zusätzlich eine ANCOVA berechnet, um einen möglicherweise unterschiedlichen Zusammenhang zwischen Angstsensitivität (ASI) und Aktivität bei unterschiedlichen Genotypen in Form einer Interaktion zu untersuchen. Es zeigte sich ein unterschiedlicher Zusammenhang im rechten dlPFC bei TT Homozygoten und A Allelträgern. Während TT Homozygote einen positiven Zusammenhang zwischen ASI und Aktivität im Executive Control Netzwerk zeigten, war dieser Zusammenhang bei A Allelträgern negativ. In Bezug auf die Alertinganalysen fiel auf, dass die Interaktionsanalyse in beiden Systemen (also Alerting und Executive Control) in einem überlappenden Teil des dlPFC einen signifikanten Effekt zwischen *NPSR1* Genotyp und Angstsensitivität mit der Aktivität zeigte (Tabelle 5).

Tabelle 5 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) *Executive Control*

| Region | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert |
|--|-----|-------------|-----|----|--------|
| | | X | Y | Z | |
| <i>NPSR1 TT > A (N=47)</i> | | | | | |
| Lobulus parietalis superior | R | 26 | -66 | 62 | 4,32 |
| Gyrus frontalis inferior | R | 46 | 18 | 36 | 3,74 |
| <i>NPSR1 TT < A (N=47)</i> | | | | | |
| n.s. | | | | | |
| <i>NPSR1 TT > A (N=47) (ANCOVA ASI)</i> | | | | | |
| dlPFC | R | 32 | 40 | 20 | 3,1 |
| <i>NPSR1 TT < A (N=47) (ANCOVA ASI)</i> | | | | | |
| n.s. | | | | | |

Abkürzungen: dlPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, n.s.: nicht signifikant

Methoden Studie 2

Versuchsteilnehmer

ADORA2A: Für die Untersuchung wurden insgesamt 65 Versuchsteilnehmer rekrutiert. Innerhalb dieser größeren Stichprobe durchliefen zunächst 47 Versuchsteilnehmer die unten beschriebenen Untersuchungen. Im Zuge einer Nacherhebung wurden 18 zusätzliche Versuchsteilnehmer rekrutiert, die für *ADORA2A* genotypisiert wurden und bei denen nur

die fMRT Untersuchungen durchgeführt wurden. Insgesamt konnten 65 (Frauen: N=35) gesunde Versuchsteilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 28,75 (SD=7,51) eingeschlossen werden. Innerhalb dieser Gruppe wurde durch die unten beschriebene Rekrutierungsstrategie eine gleichmäßige Verteilung der Genotyphäufigkeiten erreicht (TT: N=22; CT: N=21; CC: N=22). Von dieser Gruppe nahm wiederum eine Gruppe von 47 Teilnehmern (Alter: M=25,43 (SD=2,7); Frauen: N=23. zusätzlich am Interozeptionsparadigma teil (TT: N=17; CT: N=13; CC: N=17). Die Genotypgruppen unterschieden sich hier nicht in signifikant in Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Demographische und klinische Daten

| Variable | Gesamt | ADORA2A 1976T/C Genotyp (rs5751876) | | | Statistik |
|------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------|
| | | TT | CT | CC | |
| <i>Gesamtgruppe</i> | | | | | |
| N | 65 | 22 | 21 | 22 | |
| Alter, M (SD) | 28.75 (7.51) | 28.09 (7.85) | 29.19 (6.72) | 29.0 (8,17) | F(64)=0.13 |
| Geschlecht (w/m) | 35/30 | 13/9 | 10/11 | 12/10 | X ² (2)=0.58 |
| <i>Subgruppe¹</i> | | | | | |
| N | 47 | 17 | 13 | 17 | - |
| Alter, M (SD) | 25.43 (2.7) | 24,76 (1.75) | 25.69 (3.01) | 25.88 (3.21) | F(44)=0.81 |
| Geschlecht (w/m) | 23/24 | 9/8 | 6/7 | 8/9 | X ² (2)=0.17 |

¹Subgruppe von Versuchsteilnehmern, die ebenfalls an der Interozeptionsaufgabe teilnahmen

Rekrutierung und Einschlusskriterien

Die Rekrutierung und Feststellung der Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend dem Vorgehen in Studie 1.

Genotypisierung

Die Genotypisierung für ADORA2A 1976T/C (rs5751876) wurde gemäß publizierter Protokolle im Labor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Prof. Dr. J. Deckert) des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt (Alsene et al., 2003; Deckert et al., 1998; Domschke et al., 2012b; Gajewska et al., 2013). Für die Gruppenvergleiche wurden die Teilnehmer nach Risiko- und Nicht-Risiko-Genotyp gemäß früherer Studien stratifiziert (Alsene et al., 2003; Beste et al., 2012; Childs et al., 2008; Deckert et al., 1998; Domschke et al., 2012a; Rogers et al., 2010):

ADORA2A rs5751876 TT CT/CC

Verhaltensdaten und Fragebögen

Koffeinsensitivität

Der durchschnittliche Koffeinkonsum und die Koffeinsensitivität der Versuchsteilnehmer wurde mit Hilfe eines Fragebogens erfasst (Retey et al., 2007). Hierin wurden die Versuchsteilnehmer unter anderem nach dem Konsum koffeinhaltiger Getränke wie Kaffee, Espresso, Schwarztee, Cola, Energydrinks sowie koffeinhaltigen Medikament gefragt. Sie wurden außerdem auf einer Skala von 1 bis 5 („extrem sensibel“ bis „extrem unsensibel“) gebeten eine Einschätzung darüber zu geben, wie sensibel sie im Vergleich zu anderen auf die Wirkung von Koffein reagieren. Da sowohl übermäßiger Koffeinkonsum als auch Koffeinentzug oder -verlangen die Untersuchungsergebnisse verzerren könnten, entschieden wir uns, die Versuchsteilnehmer zu bitten, am Untersuchungstag ihren üblichen Koffeinkonsum in etwa beizubehalten, d.h. nicht deutlich mehr oder deutlich weniger Koffein als gewöhnlich zu trinken. Dies wurde am Untersuchungstag an Hand des Koffeinfragebogens verifiziert.

Weitere Fragebögen

Für eine detaillierte Beschreibung der Fragebögen ASI, STAI und BDI siehe Studie 1.

Interozeptionsaufgabe

Eine Reihe Studien postulieren, dass die interozeptive Wahrnehmung, d.h. die Wahrnehmung körpereigener Prozesse und deren Veränderung, mit Hilfe einer „Mental-Tracking-Task“ erfasst werden kann (Critchley et al., 2004; Pollatos et al., 2007; Schandry, 1981). In dieser Aufgabe werden die Versuchsteilnehmer gebeten, ihre Herzschläge innerhalb eine vorgegebenen Zeitintervalls zu zählen. Die tatsächlich vorhandenen Herzschläge werden gemessen, in dieser Studie mit Hilfe einer a POLAR RS800CX Pulsuhr und einem gekoppelten Polar wear link Brustgurt. Die Fähigkeit zur Herzwahrnehmung, Kardiosensibilität oder interozeptiven Genauigkeit wird berechnet als der Quotient aus subjektiv mitgezählten und objektiv vorhandenen Herzschlägen. Die Untersuchung fand in einem abgetrennten, kleinen und ruhigen Raum statt. Die Versuchsteilnehmer erhielten zunächst schriftliche Anweisungen zur Durchführung der Aufgabe (siehe Anhang). Zur Untersuchung legten die Versuchspersonen den an beiden Sensoren befeuchteten Brustgurt an. Sie wurden gebeten, aufrecht auf einem Stuhl sitzen zu bleiben, die Augen zu schließen und normal weiter zu atmen. Die Versuchspersonen wurden nun mündlich instruiert, in sich hineinzuhorchen und die Aufmerksamkeit auf körperliche Empfindungen zu lenken, die mit

dem Herzschlag in Verbindung stehen könnten. Bevor mit den eigentlichen Untersuchungen begonnen wurde, sollten die Versuchsteilnehmer sich so in einer Gewöhnungsphase für mindestens 60000 ms auf die Aufgabe vorbereiten. Daran anschließend wurde ein 20000 ms dauernder Übungsdurchgang durchgeführt, in dem die Versuchsteilnehmer bereits ihre Herzschläge mitzählen sollten. Hierbei wurden die Versuchsteilnehmer darauf hingewiesen, nur die Herzschläge mitzuzählen, die sie sicher fühlten. Nach dem Übungsblock wurden die Versuchsteilnehmer gebeten, ihre Leistung auf einer 10 Punkte Skala zu beurteilen, d.h. einzuschätzen, wie sicher sie sich waren, alle Herzschläge gespürt und mitgezählt zu haben. Diese Beurteilung wurde einmal in der Mitte der Durchgänge und am Ende des Experiments wiederholt. Das Hauptexperiment bestand aus sechs Abschnitten (35000 ms, 25000 ms, 45000 ms, 23000 ms, 56000 ms und 35000 ms), jeweils unterbrochen durch 30000 ms Pause während derer die Versuchsteilnehmer die Augen öffnen und sich ausruhen durften. Zusätzlich zu dieser Mental-Tracking-Bedingung wurden die Versuchsteilnehmer in drei Abschnitten gebeten, nicht ihren Herzschlag, sondern die Zeit in Sekunden zu schätzen (23000 ms, 56000 ms, 35000 ms). Am Ende des Experiments maßen wir die Herzratenvariabilität der Versuchsteilnehmer (RMSSD, root mean square of successive differences) sowie die mittlere Herzfrequenz über einen Zeitraum von fünf Minuten, während dem die Versuchsteilnehmer entspannt und ohne größere Bewegungen auf dem Stuhl sitzen blieben.

Attentional Network Test (ANT)

Für eine detaillierte Beschreibung siehe Studie 1.

fMRT Paradigma

Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT

Für eine detaillierte Beschreibung siehe Studie 1.

fMRT Ruhemessung (resting-state)

Zusätzlich zu dem während der Aufgabe durchgeführten ereigniskorrelierten fMRT wurde eine fMRT Ruhemessung, ein sogenanntes fMRT resting-state durchgeführt. Ausgangspunkt für diesen Untersuchungsansatz ist, dass das Gehirn, auch es wenn keine zielgerichteten Handlungen ausführt, kontinuierlich Hirnaktivität *intrinsisch* generiert (Fox und Raichle, 2007). Die Korrelation der Hirnaktivität einzelner Regionen im Ruhezustand erlaubt hierbei Rückschlüsse auf die funktionelle Konnektivität dieser Hirnregionen (Biswal et al., 1995).

Während der Ruhemessungen wurden die Versuchsteilnehmer gebeten, möglichst ruhig und entspannt, ohne jedoch einzuschlafen, liegen zu bleiben. Der Scannerraum wurde während der Messung abgedunkelt, die Videobrille zeigte ebenfalls ein schwarzes Bild. Die Probanden wurden gebeten, ihre Augen während der Untersuchung offen zu halten. Über die in die Videobrille eingebaute eye-tracking Kamera war es möglich, zu kontrollieren, dass die Probanden die Augen geöffnet hielten und nicht einschliefen. Die Versuchsteilnehmer wurden im Anschluss an die MRT Untersuchung in einem kurzen explorativ selbst zusammengestellten Fragebogen gebeten anzugeben wie sie sich während der Ruhemessung fühlten, ob sie entspannt oder angespannt waren, ob es schwierig für sie war sich wach zu halten, und worüber sie während der Messung nachdachten (siehe Anhang, Fragebogen zur Ruhemessung).

MRT-Messung

Für eine detaillierte Beschreibung siehe Studie 1.

Statistische Auswertung Verhaltensdaten und Fragebögen

Fragebögen

Für eine detaillierte Beschreibung siehe Studie 1.

Interozeptionsaufgabe

Die tatsächlich vorhandenen Herzschläge wurden mit Hilfe der POLAR RS800CX Pulsuhr und dem gekoppelten Polar wear link Brustgurt aufgezeichnet. Diese und die sogenannten RR Intervalle, das heißt die Abstände zwischen zwei Kammerkontraktion der Herzkammern („R-Zacke“) im Elektrokardiogramm, wurde mit Hilfe der Polar ProTrainer Software am Computer ausgelesen. Per Durchgang wurde nun das Verhältnis zwischen gezählten und tatsächlich vorhandenen Herzschlägen ermittelt und schließlich über alle Durchgänge

gemittelt: *Interozeptive Genauigkeit* =
$$\frac{\sum(1 - \frac{|\text{gemessene Herzschläge} - \text{gezählte Herzschläge}|}{\text{gemessene Herzschläge}})}{6}$$

Entsprechend früheren Studien wurde der Übungsdurchgang nicht in die Analyse mit aufgenommen (Sütterlin et al., 2013; Wölk et al., 2014). Die Genauigkeit der Zeitschätzungen wurde analog berechnet. Die Herzratenvariabilität wurde mit Hilfe der ARTiiFACT Toolbox auf Artefakte korrigiert und berechnet (Kaufmann et al., 2011). Zum Schluss wurden die durchschnittlichen Werte der Beurteilungsskala berechnet.

Attentional Network Test (ANT)

Für eine detaillierte Beschreibung siehe Studie 1.

Statistische Vergleiche/Analysen

Die ANT Verhaltensdaten wurden wie in Studie 1 mittels eines t-Tests auf Gruppenebene verglichen. Es wurden die mittleren Reaktionszeiten, die Genauigkeit und die Kennwerte der Aufmerksamkeitsleistung (Alerting und Executive Control) für *ADORA2A* (TT vs. CT/CC Genotyp) verglichen. In der analogen Weise wurden die Parameter des Interozeptionsparadigmas auf Genotypebene verglichen.

Statistische Auswertung der fMRT Daten

fMRT Vorverarbeitung

Für die Vorverarbeitungsschritte der funktionellen MRT Daten des ANT wird auf die Beschreibung in Studie 1 verwiesen.

Die Daten aus den fMRT Ruhemessungen durchliefen eine Reihe zusätzlicher Vorverarbeitungsschritte, die in der CONN toolbox (Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon, 2012) implementiert sind. Die Daten wurden in graue Substanz, weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit segmentiert. Die Signalverläufe (time courses) aus der weißen Substanz und der Cerebrospinalflüssigkeit wurden in einem späteren Schritt genutzt um für physiologische Artefakte mittels linearer Regression zu korrigieren. Die Signalverläufe durchliefen außerdem einen Bandbreitenfilter ($0,01 \text{ Hz} < 0,1 \text{ Hz}$). Die zusätzlichen Schritte wurden durchgeführt, um das Risiko unechter und künstlicher Korrelationen und falsch positiver Ergebnisse zu reduzieren, welche durch Bewegungsartefakte sowie physiologische Artefakte entstehen können (eg. Power et al., 2012; Van Dijk et al., 2012). Die CONN toolbox nutzt zudem Werkzeuge aus der Artifact Detection Toolbox (ART) und überprüft und korrigiert automatisch die Bewegungsparameter in Bezug auf statistische Ausreißer.

fMRT statistische 1st-level Analysen

Attentional Network Test (ANT): Für eine detaillierte Beschreibung siehe Studie 1.

fMRT Ruhemessung (resting-state): Um die funktionelle Konnektivität in den Ruhenetzwerken zu untersuchen wurde ein sogenannter „seed based“ Ansatz gewählt. Seed based bedeutet hierbei, dass man hypothesengeleitet die Konnektivität einer bestimmten Region mit anderen Regionen des Gehirns untersucht. Dies entspricht einem univariaten Ansatz, bei dem Korrelationen des Signalverlaufs der Seed Region mit anderen Regionen

untersucht wurden. In der vorliegenden Analyse wurde die Seed Region funktionell definiert und zwar als lokales Maximum der Aktivität in der Executive Control Bedingung in der vorderen Insel. Der Vorzug gegenüber einer rein anatomischen Definition ist, dass man in Regionen mit einer erwarteten hohen funktionellen Diversifikation mit einer funktionellen Definition zuverlässiger den funktionell relevanten Unterteil erreichen kann. Die Definition der Seedregion erfolgte mit MarsBar (Brett et al., 2002). In der CONN Toolbox wurde nun der mittlere BOLD Signalverläufe aus der Seedregion und den übrigen Voxeln des Gehirns extrahiert und die bivariaten Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Korrelationskoeffizienten wurden in CONN fisher z transformiert, um die Vergleiche auf Gruppenniveau zu ermöglichen.

fMRT statistische 2nd-level Analysen

Für die Beschreibung der Gruppenvergleiche im Alerting und Executive Control Netzwerk wird auf Studie 1 verwiesen. Kurz zusammengefasst wurden die Aktivierungskarten des Alerting und Executive Control Netzwerks zwischen *ADORA2A* TT und CT/CC Trägern in einem t-Test verglichen.

Für die 2nd-level Analyse der fMRT Daten der Ruhemessung wurde in analoger Weise vorgegangen. Zunächst wurde mit der CONN Toolbox die sogenannte seed-to-voxel Konnektivität der Seed Region berechnet. Die so erstellten Konnektivitätskarten der einzelnen Versuchsteilnehmer wurde in ein 2nd-level Model eingeführt. Wiederum wurden die *ADORA2A* und *NPSR1* Genotypen als unabhängige Gruppenfaktoren in der ANOVA verwendet. Um zusätzlich Regionen zu identifizieren, die mit interozeptiver Genauigkeit in Verbindung stehen, wurde eine lineare Regression zwischen Seedkonnektivität und der Variable interozeptiver Genauigkeit berechnet.

Ergebnisse Studie 2

Verhaltensdaten und Fragebögen

***ADORA2A*:** Zwischen *ADORA2A* TT Homozygoten und C Allel Trägern konnten keine Unterschiede in der Menge der konsumierten Koffeineinheiten nachgewiesen werden. Es ergaben sich keine Genotypunterschiede in Bezug auf Angstsensitivität, Eigenschaftsangst oder Depressivität (Tabelle 7).

Tabelle 7 Verhaltensdaten und Fragebögen

| Variable | ADORA2A 1976T/C Genotyp (rs5751876) | | Statistiken |
|---|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | TT | CT/CC | |
| N=47 | 17 | 30 | |
| Koffeinhaltige Getränke pro Woche, M (SD) | 6,88 (7,02) | 11,46 (9,34) | $t(45)=1,76$ |
| Koffeinsensitivität, M (SD) | 2,25 (1,29) | 1,86 (0,74) | $t(43)=1,28$ |
| ASI, M (SD) | 10,31 (5,4) | 12,76 (8,01) | $t(43)=0,28$ |
| STAI-T, M (SD) | 31,13 (6,04) | 34,21 (7,3) | $t(43)=1,44$ |
| BDI, M (SD) | 2,75 (3,36) | 4,34 (4,00) | $t(43)=1,38$ |

Abkürzungen: ASI: Anxiety sensitivity index, STAI-T: State-Trait-Angst-Inventar, BDI: Beck depression inventory

Interozeptionsaufgabe

ADORA2A: Auf Verhaltensebene zeigten sich keine Unterschiede in der interozeptiven Genauigkeit zwischen ADORA2A TT Homozygoten und C Allel Trägern. Das Verhältnis zwischen tatsächlichen Herzschlägen und gezählten Herzschlägen fiel mit 0,68 (SD=0,24) für TT Genotyp und 0,6 (SD=0,15) für C Allel Träger nicht signifikant unterschiedlich aus ($t(43)=1,25$). Die Versuchsteilnehmer bewerteten die Qualität ihrer Schätzung in beiden Gruppen gleich gut (TT: M=6 (SD=1,95), C: M=6,45 (SD=1,59), $t(43)=0,83$). Innerhalb der Kontrollbedingungen, d. h. dem Verhältnis von tatsächlicher Zeit in Sekunden und gezählten Sekunden, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (TT: M=0,75 (SD=0,15), C: M=0,75 (SD=0,17), $t(43)=1,68$). Es ergaben sich ferner keine Unterschiede in der durchschnittlichen Herzrate (TT: M=74,61 (SD=11,54), C: M=75,29 (SD=8,86), $t(42)=0,22$) und der Herzratenvariabilität (RMSSD, TT: M=45,68 (SD=19,54), C: M=39,41 (SD=14,15), $t(42)=1,22$) (Tabelle 8).

Korrelationsanalysen: Über alle Versuchsteilnehmer hinweg zeigte sich ein signifikanter mittlerer Zusammenhang zwischen interozeptiver Genauigkeit und dem Verhältnis zwischen gezählten und gemessenen Sekunden ($r=0,39$, $p<0,01$). Die Korrelationen mit den Fragebogendaten des BDI ($r=-0,1$), des ASI ($r=0,2$) und des STAI-T ($r=-0,15$) waren nicht signifikant.

Tabelle 8 Verhaltensdaten Interozeptionsparadigma

| Variable | <i>ADORA2A</i> 1976T/C Genotyp (rs5751876) | | Statistiken |
|---------------------------|--|---------------|--------------|
| | TT | CT/CC | |
| N=45 | 16 | 29 | |
| RMSSD | 44,68 (19,54) | 39,41 (14,15) | $t(42)=1,22$ |
| Interozeptive Genauigkeit | 0,68 (0,24) | 0,6 (0,15) | $t(43)=1,42$ |
| Interozeptive Bewertung | 6 (1,94) | 6,45 (1,59) | $t(43)=0,83$ |
| Zeitschätzung Genauigkeit | 0,75 (0,15) | 0,74 (0,17) | $t(43)=1,68$ |
| Zeitschätzung Bewertung | 6,88 (1,59) | 7,48 (1,38) | $t(43)=1,34$ |

Abkürzungen: RMSSD: Root mean square successive difference

Attentional Network Test (ANT)

***ADORA2A*:** Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen *ADORA2A* TT Homozygoten und C Allel Trägern in Bezug auf die mittlere Reaktionszeit und die Reaktionsgenauigkeit während des ANT. Die Kennwerte des ANT waren auf Verhaltensebene nicht signifikant unterschiedlich im Alerting oder im Executive Control (Tabelle 10).

Korrelationsanalysen: Gemittelt über alle Genotypen korrelierten die Kennwerte des Alertingnetzwerks nicht mit Angstsensitivität (N=63, $r=-0,22$), Eigenschaftsangst (N=63, -0,05) oder Depressivität (N=63, $r=0,19$). In Bezug auf die Executive Control Kennwerte zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit Angstsensitivität (N=63, $r=0,05$), Eigenschaftsangst (N=63, -0,07) oder Depressivität (N=63, $r=0,06$).

Die Interozeptive Genauigkeit korrelierte weder mit den Alerting Kennwerten (N=45, $r=0,16$) noch den Executive Control Kennwerten (N=45, $r=-0,04$).

Tabelle 9 Verhaltensdaten Attentional Network Test (ANT) *ADORA2A*

| Variable | <i>ADORA2A</i> 1976T/C Genotyp (rs5751876) | | Statistiken |
|--|--|---------------|--------------|
| | TT | CT/CC | |
| N=63 | 21 | 42 | |
| Reaktionszeiten in ms (SD) | 519,70 (72,4) | 548,86 60,83 | $t(61)=1,68$ |
| Genauigkeit (%), M (SD) | 0,98 (0,02) | 0,97 (0,03) | $t(61)=0,91$ |
| Kennwert Aufmerksamkeit (efficiency score), M (SD) | | | |
| <i>Alerting</i> | 58,29 (13,96) | 49,59 (22,37) | $t(61)=1,89$ |
| <i>Executive Control</i> | 77,95 (30,39) | 80,11 (23,37) | $t(61)=0,31$ |

fMRT Paradigma

Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Alerting

Der Alertingkontrast führte wie in Studie 1 beschrieben über alle Versuchsteilnehmer hinweg zu einer stärkeren Aktivierung im rechten Lobus parietalis, im mittleren Gyrus frontalis sowie im Hirnstamm auf Höhe des LC (Tabelle 4 und Abbildung 2)

ADORA2A: ADORA2A TT Homozygote zeigten eine stärkere Aktivität (TT>C) im rechten Gyrus frontalis superior, im mittleren Gyrus frontalis (dlPFC) sowie im rechten Gyrus parietalis superior. Der umgekehrte Kontrast (TT<C) lieferte keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 10).

Tabelle 10 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) Alerting

| Region | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert |
|-----------------------------|-----|-------------|-----|----|--------|
| | | X | Y | Z | |
| <i>Haupteffekt Alerting</i> | | | | | |
| Gyrus parietal superior | R | 22 | -60 | 62 | 7,57 |
| dlPFC | R | 36 | -4 | 60 | 6,05 |
| | R | 40 | 18 | 52 | 3,43 |
| LC | L | -4 | -20 | -2 | 4,51 |
| <i>ADORA2A TT > C</i> | | | | | |
| Gyrus frontalis superior | R | 32 | 2 | 68 | 4,12 |
| dlPFC | R | 50 | 4 | 52 | 3,91 |
| Gyrus parietalis superior | R | 12 | -84 | 48 | 3,05 |
| <i>ADORA2A TT < C</i> | | | | | |
| n.s. | | | | | |

Abkürzungen: dlPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, LC: Locus coeruleus, n.s.: nicht signifikant

Ereigniskorreliertes (task-based) fMRT: ANT Executive Control

Für die Aktivierungen im Executive Control Netzwerk über alle Versuchsteilnehmer hinweg wird auf Studie 1 verwiesen (Tabelle 11).

ADORA2A: ADORA2A TT Homozygote zeigten im Vergleich zu C Allel Trägern höhere Aktivität in dieser Bedingung im rechten dlPFC, sowie reduzierte Aktivität in der rechten vorderen Insel und im Striatum (Tabelle 5, Abbildung 5).

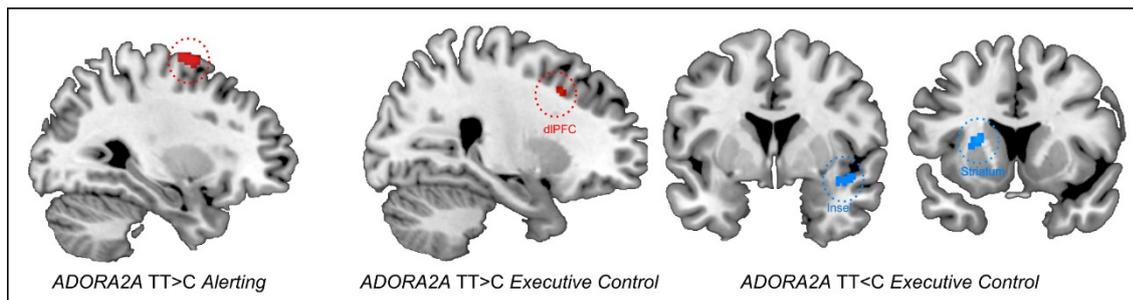


Abbildung 5 ADORA2A neuronale Effekt im Attentional Network Test (ANT). Bei Trägern des ADORA2A TT Genotyps zeigte sich eine erhöhte Aktivität während des Alertings in frontalen und parietalen Gebieten. Im Executive Control Netzwerk fand sich erhöhte Aktivität im dorsolateralen Präfrontalkortex (dIPFC), bei reduzierter Aktivität in der Insel und im Striatum.

Tabelle 11 fMRT Ergebnisse Attentional Network Test (ANT) *Executive Control*

| Region | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert |
|---|-----|-------------|-----|-----|--------|
| | | X | Y | Z | |
| <i>Haupteffekt Executive Control (N=65)</i> | | | | | |
| <i>(1) Fronto-Parietaler Teil</i> | | | | | |
| Vordere Insel | R | 34 | 20 | 4 | 4,66 |
| dIPFC | R | 44 | 8 | 38 | 4,9 |
| | R | 30 | 30 | 32 | 4,1 |
| | L | -26 | -4 | 56 | 4,39 |
| Gyrus frontalis inferior | R | 46 | 10 | 34 | 5,23 |
| | L | -34 | 4 | 26 | 3,66 |
| ACC | R | 8 | 40 | 12 | 3,84 |
| | R | 10 | 38 | 28 | 3,28 |
| | L | -10 | 34 | 28 | 3,86 |
| Mittlerer Gyrus cinguli | R | 8 | 24 | 34 | 3,94 |
| Gyrus frontali medius | L | -10 | 36 | 28 | 3,95 |
| Lobulus parietalis superior | R | 22 | -64 | 60 | 6,8 |
| | L | -16 | -66 | 54 | 5,23 |
| <i>(2) Inhibition – subkortikaler Teil</i> | | | | | |
| Hirnstamm (Pons) | R | 4 | -36 | -28 | 4,19 |
| | L | -22 | -32 | -34 | 3,68 |
| Hirnstamm (Mittelhirn) | L | -10 | -12 | -4 | 3,9 |
| Cerebellum | R | 10 | -44 | -24 | 4,45 |
| | L | -6 | -71 | -24 | 4,32 |
| <i>(3) Visueller Teil</i> | | | | | |
| Mittlerer Gyrus okzipitales | R | 40 | -84 | 12 | 6,43 |
| | L | -46 | -78 | -6 | 5,55 |
| <i>ADORA2A TT > C (N=65)</i> | | | | | |
| dIPFC | R | 28 | 16 | 40 | 3,61 |
| <i>ADORA2A TT < C (N=65)</i> | | | | | |
| Vordere Insel | R | 42 | 0 | -12 | 3,47 |
| Striatum (Putamen, Caudatus) | L | -22 | 12 | 12 | 4,12 |

Abkürzungen: dIPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, ACC: anteriorer cingulärer Kortex

fMRT Ruhemessung (resting-state)

ADORA2A: Ausgehend von den Ergebnissen des ereigniskorrelierten fMRT und des ANT wurde eine Seed-Region im lokalen Maximum der vorderen Insel definiert. Das lokale Maximum wurde hierbei im rechten Teil der vorderen Insel lokalisiert, MNI Koordinaten x,y,z 10,42,14. Eine signifikante funktionelle Konnektivität dieser Region fand sich mit der kontralateralen linken vorderen Insel, dem linken und rechten ACC, dem rechten und linken Striatum, dem linken dlPFC und dem rechten Parietallappen (Tabelle 12, Abbildung 6). Die Gruppenvergleiche ergaben eine erhöhte Konnektivität in TT Homozygoten im Vergleich zu C Allel Trägern mit der rechten vorderen Insel und dem Striatum (Tabelle 12, Abbildung 6).

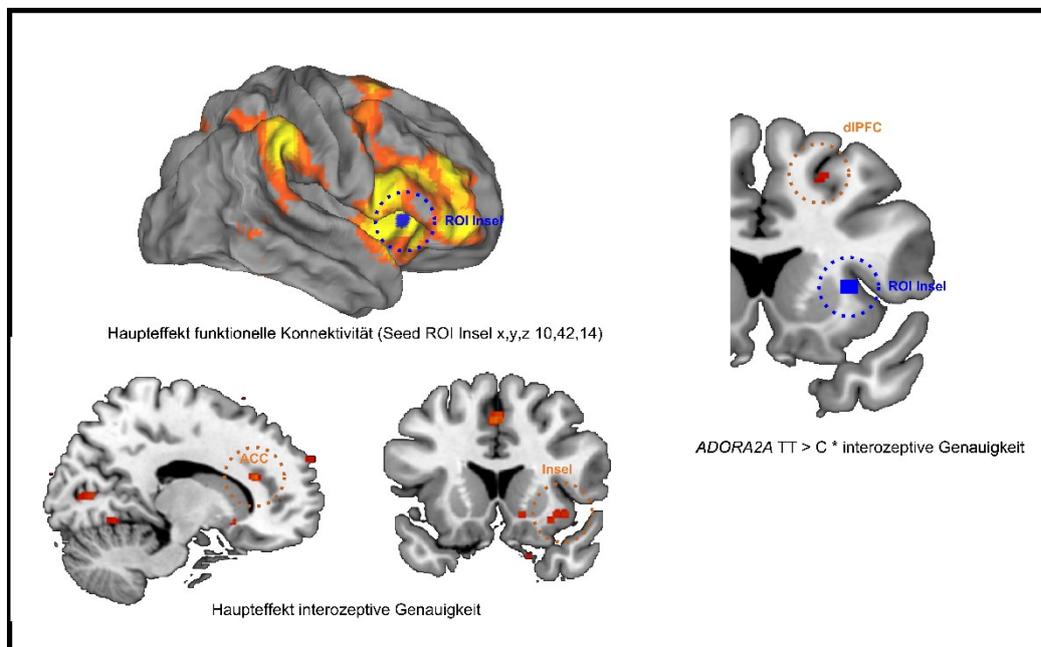


Abbildung 6 ADORA2A Effekte im interozeptiven Netzwerk. Ausgehend von einer Region of Interest (ROI) in der Insel werden Regionen dargestellt deren Aktivität im Ruhezustand mit der ROI funktionelle Konnektivität zeigt. Innerhalb dieses Netzwerks zeigte die funktionellen Konnektivität mit dem anterioren Gyrus cinguli (ACC) und Teilen der Insel einen Zusammenhang mit der Fähigkeit zur interozeptiven Genauigkeit. In Trägern des ADORA2A TT Genotyps zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang aus interozeptiver Genauigkeit und funktioneller Konnektivität mit dem dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC).

Korrelationsanalysen: Wie oben beschrieben, wurden für einen Teil der Stichprobe ebenfalls Daten zur interozeptiven Wahrnehmung erhoben. Die Konnektivität der rechten vorderen Insel (Seed-Region) mit dem rechten dlPFC, dem ACC und anderen Teilen der rechten Insel korrelierte mit den Werten aus der interozeptiven Wahrnehmungsaufgabe. Es schien ferner so, dass die Korrelation der Insel und des dlPFC in TT Homozygoten stärker ausgeprägt war als bei C Allel Trägern (Tabelle 12, Abbildung 6).

Tabelle 12 Resting-state fMRT Ergebnisse

| Region | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert |
|---|------------------|-------------|-----|-----|--------|
| | | X | Y | Z | |
| <i>Haupteffekt funktionelle Konnektivität (N=65) [Seed: x,y,z 10,42,14]</i> | | | | | |
| Vordere Insel | R | 46 | 14 | -6 | 6,59 |
| | L | -32 | 16 | 8 | 7,5 |
| dlPFC | R | 34 | 44 | 32 | 7,75 |
| | L | -34 | 36 | 22 | 6,38 |
| Lobulus parietalis superior | R | 52 | -36 | 58 | 6,12 |
| | L | -22 | -46 | 60 | 3,62 |
| ACC | L | -6 | 16 | 30 | 6,3 |
| | R | 0 | 0 | 30 | 4,85 |
| Striatum | R | 36 | -4 | 2 | 4,12 |
| | L | -24 | 12 | -4 | 4,97 |
| <i>Gruppeneffekt ADORA2A Genotyp (N=65)</i> | | | | | |
| | TT > C | | | | n. s. |
| | TT < C | | | | |
| Striatum (putamen/caudate) | R | 28 | 14 | -8 | 3,46 |
| <i>Haupteffekt Interozeptive Genauigkeit (N=47)</i> | | | | | |
| Vordere Insel | R | 32 | 16 | -10 | 3,22 |
| dlPFC | R | 46 | 2 | 60 | 3,31 |
| ACC | R | 14 | 30 | 20 | 3,56 |
| <i>Interaktion (ADORA2A* Interozeptive Genauigkeit) (N=47)</i> | | | | | |
| | TT > C | | | | |
| dlPFC | R | 22 | 16 | 48 | 3,58 |
| | TT > C | | | | n. s. |

Abkürzungen: dlPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, ACC: anteriorer cingulärer Kortex, n.s.: nicht signifikant.

Methoden Studie 3

Versuchsteilnehmer

Patienten: Für die Untersuchung wurden 44 Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie über die Angstambulanz (Ltg.: OÄ Prof. Dr. Dr. K. Domschke) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Prof. Dr. J. Deckert) zu einem kleinen Teil auch während einer stationären Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie rekrutiert. Das Vorliegen einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie gemäß des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM 5; APA, 2013) wurde von hierzu ausgebildeten

Psychiatern oder Psychotherapeuten diagnostiziert und mittels der deutschen Version des strukturierten klinischen Interviews (SCID-I; Wittchen et al., 1997) gestellt. Komorbide psychische Erkrankungen wurden nicht als Ausschlusskriterium behandelt, solange die Panikstörung als primäre Diagnose bestätigt werden konnte und solange das Vorliegen einer bipolaren Störung, einer psychotischen Störung sowie Suchterkrankungen (Alkohol, Benzodiazepine, illegale Drogen) ausgeschlossen werden konnte. Die größte Gruppe der komorbiden Erkrankungen stellten Depressionen (N=18, 40,1%). Andere komorbide Erkrankungen waren soziale Phobie (N=2, 4,55%) und spezifische Phobien (N=2, 4,55%). Psychotrope Medikation stellte bis auf bestimmte Wirkstoffgruppen (Benzodiazepine, Valproat, Monoaminoxidase A (MAO-A) Hemmer und Neuroleptika) kein Ausschlusskriterium dar. Knapp die Hälfte der Patienten war zu Beginn der Studie fest auf eine psychopharmakologische Medikation eingestellt (Tabelle 13). Davon stellten die SSRIs den weitaus größten Teil dar. Zu den Einschlusskriterien zählte Alter zwischen 18 und 55 Jahren sowie wegen geplanter genetischer Fragestellungen kaukasische Abstammung bis mindestens zu den Großeltern. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen schwerer somatischer oder neurologischer Erkrankungen, die Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente (Ausnahme: Antikonzeptiva und Schilddrüsenhormone), Schwangerschaft (zum Ausschluss Durchführung eines Schwangerschaftstests), der regelmäßige Konsum größerer Mengen Alkohol (> 15 Gläser Alkohol pro Woche), das Rauchen von mehr als 20 Zigaretten pro Tag.

Kontrollgruppe: Die gesunden Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe wurden zum Teil über Aushänge und Anzeigen rekrutiert, zum anderen Teil über den Probandenpool des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt Z02 und C02) am Standort Würzburg. Die Kontrollgruppe wurde in Bezug auf Alter, Geschlecht, BMI (body mass index) und Bildungsniveau gematched. Zu den Ausschlusskriterien gehörte ebenfalls das Vorliegen einer schweren somatischen und neurologischen Erkrankung. Das Vorliegen einer psychischen Erkrankung wurde mittels eines klinischen Interviews ausgeschlossen (SCID-I; Wittchen et al., 1997). Die Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten für die Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von insgesamt € 50,- (für jeden Untersuchungstermin € 25,-). Die

Rechtshändigkeit von Patienten und Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe wurde mittels des Edinburgh Händigkeitsinventars überprüft (Oldfield, 1971).

Tabelle 13 Demographische und klinische Daten und Medikation

| | | PD (N=37) | HC (N=36) | Statistiken |
|-----------------------------|--------|--------------|--------------|------------------|
| <i>Demographische Daten</i> | | | | |
| Geschlecht | | | | |
| Weiblich | N (%) | 29 (78,38) | 27 (75) | $\chi^2(1)=.12$ |
| Männlich | N (%) | 8 (21,62) | 9 (25) | |
| Alter (Jahre) | M (SD) | 35.11 (9.59) | 34.42 (8.89) | $t(71)=.32$ |
| Schulbildung | | | | |
| Hauptschule | N (%) | 7 (18,92) | 4 (11,11) | $\chi^2(2)=2.56$ |
| Realschule | N (%) | 19 (51,35) | 15 (41,67) | |
| Gymnasium | N (%) | 11 (29,73) | 17 (47,22) | |
| Zeit (Woche) ¹ | M (SD) | 6.17 (.94) | 6.27 (.83) | $t(71)=.48$ |
| <i>Klinische Daten</i> | | | | |
| Agoraphobie | N (%) | 17 (45,95) | n/a | |
| <i>Medikation</i> | | | | |
| Ohne | N (%) | 17 (45,95) | n/a | |
| SSRI | N (%) | 12 (26,12) | n/a | |
| SSNRI | N (%) | 3 (17,41) | n/a | |
| NaSSA | N (%) | 2 (11,41) | n/a | |
| TZA | N (%) | 2 (11,41) | n/a | |
| Andere | N (%) | 1 (8,71) | n/a | |

Legende zur Tabelle: Demographische Daten der Versuchsteilnehmer nach Prüfung aller Ausschlusskriterien. 4 Patienten sowie 5 gesunde Kontrollen wurden wegen starker Bewegung während der fMRT Untersuchung (siehe Methode) ausgeschlossen. **Abkürzungen:** ACS: attentional control scale, HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale, ASI: Anxiety Sensitivity Inventory, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, n/a: nicht relevant, SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI: Selektiver Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer, NaSSA: Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum, TZA: trizyklisches Antidepressivum, PD: Patienten mit Panikstörung, HC: gesunde Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe, M: Mittelwert, sd: Standardabweichung, * $p<.05$, ** $p<.005$)

¹ Zeitlicher Abstand zwischen den fMRT Messungen vor der Therapie (T0) und nach der Therapie (T1)

Versuchsplan

Bei der Studie handelte es sich um eine quasiexperimentelle Untersuchung. Die Patienten und Versuchsteilnehmer wurden wie oben näher beschrieben rekrutiert und nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen und detailliert über den Hintergrund und den Ablauf der Studie informiert. Alle Versuchsteilnehmer erteilten schriftlich ihr Einverständnis an der Studie teilzunehmen. Die Studie lief im Rahmen des DFG Transregio Sonderforschungsbereichs „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (SFB-TRR-

58, Projekt C02). Innerhalb dieser Studie durchliefen die Patienten eine Reihe weiterer Untersuchungen, die nicht Teil dieser Arbeit sind, und deshalb nur sofern relevant berichtet werden. So wurden beim ersten Untersuchungstermin relevante persönliche Daten (BMI, Raucherstatus, Händigkeit, Krankheitsanamnese) erfasst. Es wurden ferner eine Reihe Fragebögen zum psychischen Befinden, zur klinischen Symptomschwere und zu kritischen Erfahrungen und Ereignissen in der Biografie („life events“) vorgelegt. Im Rahmen der weiteren Untersuchungsfragestellung durchliefen die Versuchsteilnehmer ein psychophysiologisches Paradigma zum emotionspotenzierten Schreckreflex. Den Patienten und den gesunden Versuchsteilnehmern wurde für die genetischen und epigenetischen Fragestellungen Blut abgenommen. Für epigenetische Fragestellungen wurde nach der Hälfte der Therapie und nach Abschluss der Therapie erneut Blut abgenommen. Dieser erste Termin nahm ungefähr 2 Stunden in Anspruch. Die bildgebenden Untersuchungen fanden an einem anderen Termin in der Regel in derselben Woche statt und nahmen zwischen 1,5 und 2 Stunden in Anspruch. Nach Abschluss dieser Untersuchungen begann für die Patienten die Psychotherapie. Die gesunden Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten keine gesonderte Intervention. Vor den letzten drei Sitzungen, das heißt nach den Psychoedukationssitzungen, füllten die Patienten erneut Fragebögen zur klinischen Symptomschwere aus und bekamen Blut abgenommen. Danach begannen die Expositionssitzungen. Am Ende der sechs Sitzungen wurde erneut in einem gesonderten Termin die psychophysiologischen Messungen, die Symptomschwere erfasst, sowie eine letzte Blutabnahme durchgeführt. Für die Verlaufsuntersuchung der Bildgebung war der letzte Termin vorgesehen.

Verhaltensdaten und Fragebögen

Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)

Die Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) ist ein semistrukturiertes klinisches Interview zur Erfassung somatischer und psychischer Angstsymptome. Die Skala besteht aus 14 Feststellungen, die sich auf die durch den Patienten erlebte Symptomschwere beziehen, und auf Beobachtungen durch den Untersucher während des Interviews. Das Vorliegen bestimmter Symptome wird auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (täglich oder fast tägliche Episoden/Symptome) bewertet. Im Rahmen der aktuellen Studie wurde ein Interviewleitfaden (Strukturiertes Interview für die Hamilton Angstskala, SIGH-A) verwendet, um die Reliabilität der Erhebung zu erhöhen (Shear et al., 2001). Dieser

Interviewleitfaden schlägt bestimmte Fragen und Formulierungen zur standardisierten Beurteilung der 14 Feststellungen und Beobachtungen in der Originalversion der Skala vor.

Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ)

Der ACQ erfasst, in welchem Ausmaß angstbesetzte Kognitionen („Gedanken oder Ideen“) auftreten, wenn der Patient „nervös oder ängstlich“ ist (Chambless et al., 1984).

Attentional Control Scale (ACS)

Die Aufmerksamkeitskontrollskala (Attentional Control Scale, ACS, Derryberry und Reed, 2002) wurde entwickelt, um die Rolle dysfunktionaler Aufmerksamkeitskontrolle in der Entstehung von Aufmerksamkeitsverzerrungen (attentional bias) bei Angst und Angsterkrankungen zu untersuchen. Es handelt sich um einen Fragebogen mit 20 Aussagen zu bestimmten Situationen oder Erfahrungen im Alltag, bei denen Aufmerksamkeitskontrolle erforderlich ist. Bei jeder Aussage soll auf einer Vierpunkteskala (von „fast nie“ bis „immer“) angegeben werden, inwiefern die Aussagen zutreffend sind. Die Skala lässt sich faktoranalytisch in zwei Subskalen unterteilen: Aufmerksamkeitsfokus (attentional focus), also die Fähigkeit Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten, und Aufmerksamkeitsverschiebung (attentional shifting), also die Fähigkeit zu einem Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (Muris et al., 2004). Die Skala bewies in Studien hinreichende psychometrische Qualitäten und erreicht eine ausreichende Reliabilität (Interne Konsistenz Cronbachs Alpha=0,65) (Muris et al., 2004). Frühere Studien ermittelten zum Teil höhere Reliabilitätswerte zwischen Alpha=0,71 und Alpha=0,88 (Olafsson et al., 2011). Als Subskalen ließen sich Aufmerksamkeitsfokussierung (attentional focusing) und Aufmerksamkeitswechsel (attentional shifting) faktoranalytisch abgrenzen und somit bestätigen.

Weitere Fragebögen

Für eine detaillierte Beschreibung des ASI Fragebogen siehe Studie 1.

Psychotherapeutische Intervention

Bei der psychotherapeutischen Intervention handelte es sich um ein manualisiertes Programm der kognitiven Verhaltenstherapie zur Behandlung der Panikstörung und Agoraphobie. Das Therapiemanual war in einer auf sechs Sitzungen verkürzten Version an das im BMBF-geförderten Panik-Netzwerk verwendete Therapieprogramm angelehnt (Gloster et al., 2011). Die ersten drei halbstandardisierten Sitzungen enthielten

psychoedukative Elemente, und es wurde ein individuelles Entstehungsmodell der Panikstörung ausgearbeitet. Die Patienten erhielten Information über Angst und das sogenannte Teufelskreismodell der Angst. Anhand von Verhaltensanalysen wurde ein individuelles Erkrankungsmodell ausgearbeitet. Anhand individueller Vermeidungsverhaltensweisen wurde das weitere Vorgehen während der Expositionssitzungen geplant und Therapieziele formuliert. Während der zweiten Hälfte der Therapie wurden Expositionsübungen durchgeführt. Je nach Krankheitsbild (Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie) wurden hierbei entweder in-vitro Expositionsübungen, in-vivo-Expositionsübungen oder beides durchgeführt. Während der in-vitro Expositionsübungen wurde versucht, durch Übungen (z.B. Strohhalmatmen oder Drehstuhlübungen) bestimmte Symptome der Panikattacken gezielt zu provozieren. Bei in-vivo-Expositionsübungen wurden, basierend auf dem individuellen Vermeidungsverhalten, bestimmte Situationen gezielt in Begleitung des Therapeuten aufgesucht (Straßenbahn, Supermarkt, etc.), um auch hier Angst und Habitieren erfahrbar zu machen. Die Expositionsübungen dauerten zwischen 100 und 240 Minuten. Die psychotherapeutische Intervention wurden in der Angstambulanz (Ltg.: Prof. Dr. Dr. K. Domschke) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Prof. Dr. J. Deckert), Universitätsklinikum Würzburg, federführend von Dr. Agnieszka Gajewska, Dipl. Psych., und Marina Mahr, Dipl. Psych. durchgeführt.

fMRT Paradigma

fMRT Ruhemessung (resting-state)

Für die dritte Studie wurde das Protokoll der fMRT Ruhemessungen in Analogie zur zweiten Studie durchgeführt.

MRT-Messung

Die MRT Messparameter entsprechen denen der ersten beiden Studien.

Statistische Auswertung Verhaltensdaten und Fragebögen

Fragebögen

Die Fragebögen und Skalen wurden manualgerecht ausgewertet. Die Vergleiche zum Zeitpunkt T0 erfolgten mit einem t-Test für unabhängige Stichproben. Der Verlauf von T0 (vor Therapie) zu T1 (nach Therapie) wurde innerhalb der Patientengruppe mit einem t-Test

für verbundene Stichproben berechnet. Um den Zusammenhang zwischen der ACS und den Angstmaßen zu untersuchen wurden Korrelationen berechnet. Für den Zusammenhang zwischen ACS und ASI sowie zwischen ACS und ACQ wurden partielle Korrelationen berechnet, um für einen möglichen Einfluss der HAM-A Werte zu korrigieren. Für den explorativen Fragebogen zum Befinden während der Ruhemessung, wurden die Mittelwerte für „angespannt“ und „entspannt“ mit einem t-Test verglichen. Die Verteilung der Häufigkeiten der Denkinhalte wurde mit einem χ^2 Test untersucht. Die statistische Schwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Statistische Auswertung der fMRT Daten

fMRT Vorverarbeitung

Die erworbenen fMRT Ruhedaten durchliefen zunächst eine ähnliche Vorverarbeitungsroutine wie die Daten des ereigniskorrelierten (task-based) fMRT. Die Daten wurden zunächst für das Aufnahmeintervall der Schichten korrigiert, wobei die mittlere Schicht als Referenz diente. Danach folgte die Bewegungskorrektur, wobei erneut auf starke Bewegungen kontrolliert wurde. Die Daten wurden schließlich in Bezug auf die MNI Vorlage normalisiert und mit isotropen Gaußkernel von 8 mm FWHM geglättet. Für die Komponentenanalyse (siehe nächster Abschnitt) durchliefen die Daten eine zusätzliche Normalisierung („intensity normalization“) um die Genauigkeit und die Retest-Reliabilität zu erhöhen (vergl.: Allen et al., 2011).

Group independent component analysis (GICA)

GICA ist eine multivariate Analysemethode, deren Ziel es ist, eine verdeckte spatiotemporale Struktur in funktionell bildgebenden Daten, z. B. aus fMRT Untersuchung, zu finden und zu extrahieren und auf Gruppenebene zu vergleichen (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2009). GICA erfordert zunächst weniger Vorgaben an ein zugrundeliegendes Modell als univariate Verfahren, wie typischerweise in einem ALM oder einer seed-basierten Konnektivitätsanalyse. In der vorliegenden Studie wurde die GIFT Toolbox angewandt (Calhoun et al., 2001), in der GICA implementiert ist. GICA nutzt verschiedene aufeinander bauende statistische Verfahren um die Komponenten zu extrahieren. Das genaue Vorgehen wird zum Beispiel hier beschrieben (Calhoun et al., 2009). Kurz zusammengefasst wird zunächst eine Hauptkomponentenanalyse (engl: PCA, Principal Component Analysis) durchgeführt um die Datenmenge aus technischen (rechenintensiv) Gründen zu reduzieren. Spatial (d.h. räumliche) ICA ermittelt im neuronalen Signal systematisch räumlich nicht-

überlappende, jedoch zeitlich kohärente Signale. Nachdem die gleiche Komponentenstruktur über alle Versuchsteilnehmer ermittelt ist, werden individuelle „spatial maps“ rekonstruiert („back-reconstruction“). Die Anzahl der Komponenten ist ein festzulegender Parameter. Die Komponentenanzahl lässt sich empirisch schätzen, zum Beispiel mit Hilfe des minimum description length criterion (mdl) Algorithmus, oder auf Basis theoretischer Überlegung a priori festlegen. Die Komponentenstruktur kann hierbei deutlich variieren von 10 oder weniger Komponenten (z.B.: Beckmann et al., 2005) bis zu 80 und mehr Komponenten (Allen et al., 2011). Die Obergrenze richtet sich nach der Anzahl der Volumen der Bildgebungsdaten.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten zunächst normalisiert („intensity normalized“) und nach individueller PCA wurde die ICA mit dem infomax Algorithmus durchgeführt. Um eine äquivalente Komponentenstruktur in der Patientengruppe und in der Kontrollgruppe zu erhalten, wurden die Daten der beiden Gruppen (Patienten und Kontrollen) für beide Messzeitpunkte (T0 und T1) in eine einzelne Analyse zusammengefasst und berechnet (Calhoun et al., 2001). Die Anzahl der Komponenten wurde empirisch mit Hilfe des mdl Algorithmus gewählt. Die explizite Maske zur Abgrenzung des Gehirns wurde auf Basis der gemittelten funktionellen Daten in der AFNI basierten Toolbox 3dAutomask erstellt (Cox, 1996). Der Reliabilität des Komponenten wurde kontrolliert, indem der INCASSO Algorithmus 15 Mal gelaufen lassen wurde (Himberg et al., 2004). Zur Rekonstruktion der individuellen statischen Wertkarten wurde der GICA3 Algorithmus gewählt (Erhardt et al., 2011).

Auswahl der Komponenten: Um funktionell relevante Komponenten von Artefakten zu unterscheiden, wurden die erhaltenen Komponenten zunächst visuell inspiziert, wobei auf eine Überlappung mit der grauen Substanz geachtet wurde. Hierzu wurden die Komponenten auf kanonische T1 Bilder gelegt und mit einer statischen Schwelle von $Z \geq 3$ betrachtet. Als weiteres Kriterium wurden per Komponente die Powerspektren angezeigt und auf eine hohe Power in niedrigen Frequenzbereichen und niedrige Power in hohen Frequenzbereichen ($>0.01\text{HZ}$) geachtet (cf. Allen et al., 2011). Um ein Maß für die Übereinstimmung mit zuvor berichteten Komponentenstrukturen zu erhalten, wurde in einem zusätzlichen Schritt die Korrelation mit den Komponenten aus einem öffentlichem Datensatz berechnet (<http://www.brainmap.org/icns/>, Laird et al., 2011). Hierzu wurde die

Komponentenstruktur dieser Studie und der von Laird et al. (2011) in Orientierung und Auflösung aneinander angepasst (AFNI 3dResample). Mit Hilfe der AFNI 3dMatch toolbox (Taylor und Saad, 2013) wurden gewichtete Korrelationskoeffizienten zwischen den Komponenten dieser Studie („Inset“) und der von Laird et al. (2011) („Refset“) berechnet. 3dMatch ordnet für jede Komponente des Insets die Komponente des Refsets mit der jeweils höchsten gewichteten Korrelation zu.

fMRT statistische 2nd-level Analysen

Für die statistischen Analysen wurden die Vergleiche auf die Teile der Netzwerke begrenzt, die die höchste Konnektivität zeigten (Khadka et al., 2013). Hierzu wurden für jedes Netzwerk Masken auf Basis des einfachen t-Tests erstellt ($p < 0,05$ FWE-korrigiert). In einem ersten Schritt wurde die Konnektivität vor Aufnahme der Therapie zwischen Patienten mit Panikstörung mit den gesunden Kontrollen in einer ANOVA untersucht. In einer linearen Regression wurde der Zusammenhang zwischen der funktionellen Konnektivität im frontoparietalen Netzwerk und den Werten der ACS untersucht. Die Veränderungen im Verlauf der Therapie wurden in SPM in einem „flexible factorial design“ mit dem Faktor Versuchspersonen, dem Faktor Zeit (T0, T1) und dem Faktor Gruppe (Patienten, Kontrollen) untersucht (Glaescher und Gitelman, 2008). In diesem Model wurde die Interaktion aus Zeit und Gruppe berechnet. Ein weiteres flexible factorial design mit dem Faktor Versuchspersonen, dem Faktor Zeit (T0, T1) und dem Faktor Therapieresponse (Responder, non-Responder) wurde nur innerhalb der Patientenstichprobe berechnet. Die Analyse wurde mit einer Maske auf Regionen begrenzt, die zwischen Patienten und Kontrollen vor Aufnahme der Therapie einen Unterschied zeigten. Die statistische Schwelle wurde auf $p < 0,05$ (FWE-korrigiert) festgelegt.

Ergebnisse Studie 3

Verhaltensdaten und Fragebögen

HAM-A

T0: Die mit der HAM-A Skala erfasste mittlere Symptomschwere war erwartungsgemäß mit 16,81 (SD=8,93) innerhalb der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (2,31 (SD=2,28), $t(71)=9.45$ $p < 0,005$). Innerhalb der Patientengruppe konnten 43,24% (N=16) als Therapie Responder klassifiziert werden. Diese Patienten zeigten eine Verringerung der mit der HAM-A Skala erfassten Symptomschwere um mindestens 50%. Es zeigte sich, dass

Responder im Vergleich zu Non-Respondern ähnlich hohe, das heißt nicht signifikant unterschiedliche, Angstwerte vor Beginn der Therapie zeigten (Responder: 17,5 (SD=5,47), Non-Responder: 16,15 (SD=11,25); $t(34)=0,44$) (Tabelle 14 und Abbildung 7).

T1: Zum zweiten Messzeitpunkt nach Abschluss der Therapie zeigten Patienten im Vergleich zu T0 signifikant reduzierte Werte auf der HAM-A Skala (10,08 (SD=7,58); $t(35)=5,21$, $p<0,005$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Werte jedoch weiterhin signifikant erhöht ($t(67)=6,09$, $p<0,005$).

ASI

T0 und T1: Zum Zeitpunkt T0 zeigten Patienten signifikant höhere Angstsensitivität als die Kontrollgruppe ($t(69)=7,44$, $p<0,005$). Im Verlauf reduzierte sich die Angstsensitivität innerhalb der Patientengruppe auf 17,88 (SD=11,13) ($t(33)=6,34$, $p<0,005$), lag jedoch weiterhin über dem Mittelwert der Kontrollgruppe ($t(68)=2,88$, $p<0,05$). Responder und Non-Responder nach dem HAM-A Kriterium unterschieden sich nicht in Bezug auf die mittlere Angstsensitivität ($t(33)=0,29$) (Tabelle 14 und Abbildung 7).

ACQ

T0 und T1: Zum Zeitpunkt T0 berichteten Patienten signifikant mehr agoraphobische Kognitionen als die gesunden Kontrollen ($t(66)=4,93$, $p<0,005$). Die Anzahl der agoraphobischen Kognitionen reduzierte sich in der Patientengruppe im Verlauf der Therapie ($t(31)=3,19$, $p<0,05$). Responder und Non-Responder nach dem HAM-A Kriterium zeigten ähnlich viele agoraphobische Kognitionen ($t(28)=0,74$) (Tabelle 14 und Abbildung 7).

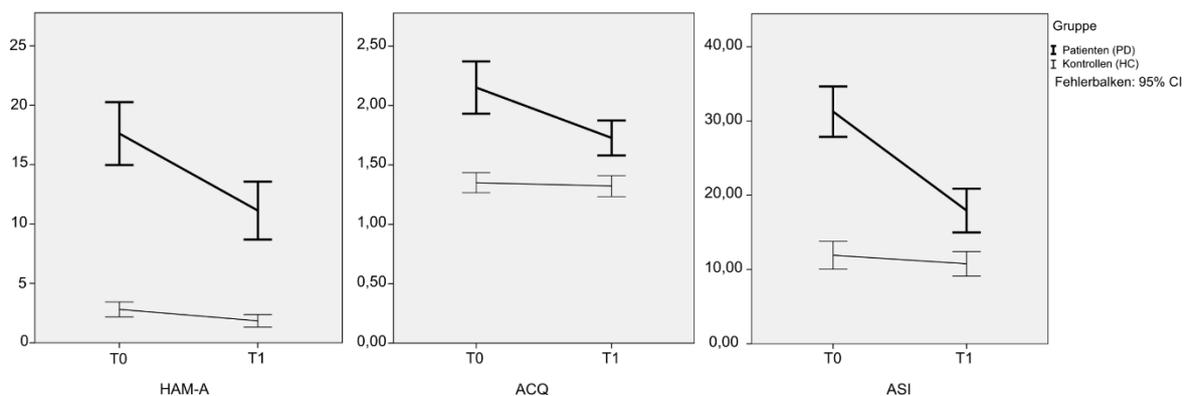


Abbildung 7 Veränderung der Symptomschwere nach Psychotherapie. Patienten mit Panikstörung und gesunde Versuchspersonen unterschieden sich zu allen Messzeitpunkten signifikant in Bezug auf die Werte der Hamilton Anxiety Skala (HAM-A), der agoraphobischen Kognitionen (ACQ) sowie der Angstsensitivität (ASI). Nach Ende der Therapie hatten sich alle drei Maße bei Patienten mit Panikstörung signifikant reduziert ($p<0,05$).

ACS

T0: Patienten berichteten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle (ACS) ($t(71)=2,79, p<0,05$). In Bezug auf eine Gruppeneinteilung nach dem HAM-A Response-Kriterium ergaben sich keine Unterschiede in der Aufmerksamkeitskontrolle innerhalb der Patientengruppe ($t(34)=0,97$). Zum Zeitpunkt T1 lagen keine ACS Werte vor (Abbildung 8).

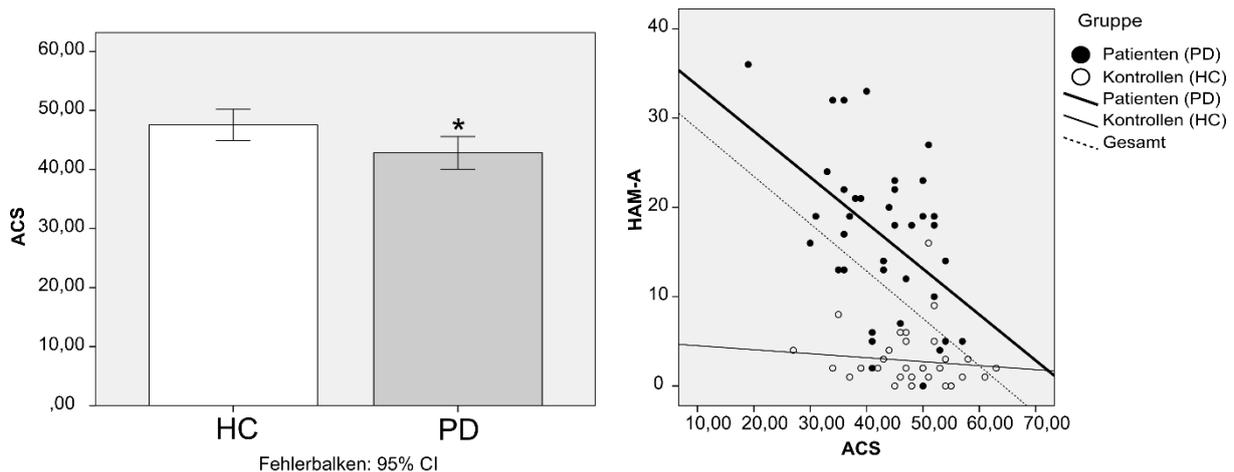


Abbildung 8 Aufmerksamkeitskontrolle (ACS) bei Patienten mit Panikstörung (PD) und gesunden Versuchspersonen (HC). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Aufmerksamkeitskontrolle vor Beginn der Therapie. ACS korrelierte in beiden Gruppen mit den Werten der Hamilton Anxiety Skala (HAM-A). Die Vergleiche sind signifikant bei $p<0,05$.

Korrelationen

T0: Aufmerksamkeitskontrolle (ACS) korrelierte signifikant mit der Angstaussprägung (HAM-A) in der Gesamtstichprobe (Patienten und Kontrollen, $r=-0,45, p<0,01$) sowie in der Gruppe der Patienten ($r=-,48, p<0,01$), wobei sich zeigte, dass höhere Angstwerte mit einer reduzierten Aufmerksamkeitskontrolle assoziiert waren. Reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle hing ferner mit höherer Angstsensitivität (ASI, $r=-0,45, p<0,01$) und agoraphobischen Kognitionen (ACQ, $r=-0,47, p<0,01$) zusammen. Die Zusammenhänge blieben auch bestehen, wenn für die HAM-A Werte kontrolliert wurde (ASI, $r=-0,26, p<0,05$; ACQ, $r=-0,29, p<0,05$) (Abbildung 8).

Tabelle 14 Klinische Symptomschwere

| | | PD (N=37) | HC (N=36) | Statistiken |
|---------------------------------|--------|---------------|--------------|-------------------|
| <i>Klinische Symptomschwere</i> | | | | |
| HAM-A T0 | M (sd) | 16.81 (8.93) | 2.31 (2.28) | $t(71)=9.45^{**}$ |
| HAM-A T1 | M (sd) | 10.32 (7.61) | 1.67 (1.88) | $t(71)=6.63^{**}$ |
| ASI T0 | M (sd) | 32,25 (12,92) | 12,77 (8,68) | $t(69)=7,44^{**}$ |
| ASI T1 | M (sd) | 18,43 (11,43) | 11,77 (7,53) | $t(68)=2,88^*$ |
| ACQ T0 | M (sd) | 2,16 (0,86) | 1,37 (0,35) | $t(66)=4,93^{**}$ |
| ACQ T1 | M (sd) | 1,38 (0,41) | 1,67 (0,49) | $t(68)=2,7^*$ |

Abkürzungen: ACS: Attentional Control Scale, HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale, ASI: Anxiety Sensitivity Inventory, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire; * $p<.05$, ** $p<.005$)

fMRT Ruhemessung (resting-state)

Fragebogen

Nachdem die MRT-Messungen abgeschlossen waren und die Versuchsteilnehmer den Scanner verlassen hatten, wurden sie mittels eines Fragebogens gebeten anzugeben, wie sie sich während der Ruhemessungen fühlten und worüber sie während der Ruhemessungen nachgedacht hatten. Vor Ausfüllen wurden die Versuchsteilnehmer daran erinnert, was die Ruhemessungen war (z.B. „die Ruhemessung war die Messung, während der es dunkel war und sie nichts machen mussten außer nicht einzuschlafen“). Patienten und Kontrollen unterschieden sich nicht in Bezug auf die selbstberichtete Müdigkeit während der Ruhemessung ($t(70)=0,54$, Tabelle 15). Allerdings gaben Patienten an, signifikant angespannter gewesen zu sein als Versuchsteilnehmer aus der Kontrollgruppe ($t(70)=4,37$, $p<0,005$).

Tabelle 15 Befinden während der Ruhemessung

| | T0 Wach / Müde ¹ | Angespannt / Entspannt ² | T1 Wach / Müde ¹ | Angespannt / Entspannt ² | Statistiken |
|-------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------|
| PD | 1,94 (1,12) | 1,53 (1,13) | 1,12 (0,19) | 1,13 (0,19) | $t(34)=0,97$ |
| HC | 1,81 (1,06) | 2,56 (0,84) | 1,06 (0,18) | 0,84 (0,14) | $t(34)=0,97$ |
| Statistiken | $t(70)=0,54$ | $t(70)=4,37^{**}$ | $t(71)=0,77$ | $t(71)=3,13^{**}$ | |

Abkürzungen: PD: Patienten mit Panikstörung, HC: gesunde Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe, ** $p<0,005$

1“Während der Ruhe-Messungen war ich (1) Sehr müde, (2) Müde, (3) Neutral, (4) Wach, (5) Sehr Wach“

2“Während der Ruhe-Messungen war ich (1) Sehr angespannt (2) Angespannt (3) Neutral (4) Entspannt (5) Sehr Entspannt“

In Bezug auf die Häufigkeit der Denkinhalte, über die während der Ruhemessung nachgedacht wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden $X^2(4)=1,64$ (Abbildung 9).

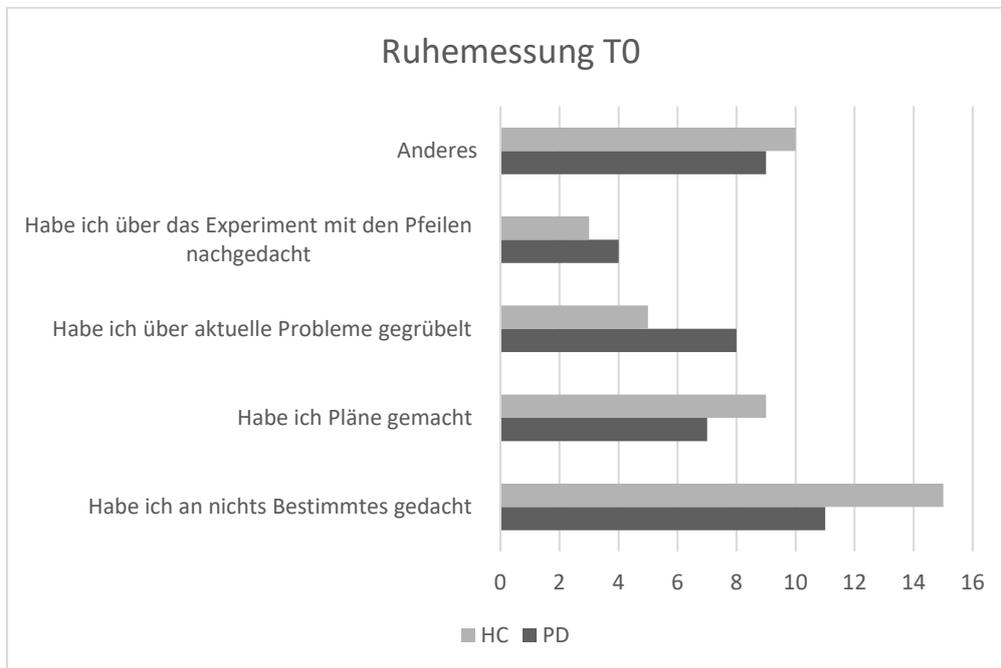


Abbildung 9 Ergebnisse des Fragebogens zur Ruhemessung. Für Patienten mit Panikstörung (PD) und gesunde Versuchspersonen (HC) wird dargestellt, worüber sie während der Untersuchung nachdachten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Group independent component analysis (GICA)

Mit Hilfe des MDL Algorithmus wurde eine Model order mit 23 Komponenten geschätzt. Mit Hilfe von spatial ICA in der GIFT Toolbox wurde das neuronale Signal des Gehirns entsprechend in 23 Komponenten zerteilt. Der Icasto Qualitätsindex lag für alle Komponenten über dem kritischen Wert von 0,95 (Allen et al., 2011). Der Index wird durch wiederholtes Durchlaufen des Icasto Algorithmus mit jeweils unterschiedlichen Anfangsbedingungen (oder Bootstrapping) ermittelt und liefert so eine Einschätzung der Reliabilität der einzelnen Komponenten. Gemäß den oben ausgeführten Kriterien wurden 12 Komponenten als neuronale resting-state Netzwerke eingestuft und 11 Komponenten als Suszeptibilitätsartefakte oder bewegungsassoziierte Artefakte eingestuft.

Mit Hilfe der 3dMatch Toolbox wurde die Übereinstimmung der gefundenen Komponentenstruktur mit einem veröffentlichten Referenzdatensatz verglichen (Laird et al., 2011). Hierzu wurde zu jeder Komponente aus dem Referenzdatensatz die Komponente mit der höchsten gewichteten Korrelation ermittelt (siehe Tabelle 16). Es zeigte sich, dass das

rechte fronto-parietale Aufmerksamkeitsnetzwerk aus dem Referenzdaten von allen Netzwerken die höchste Übereinstimmung mit Komponente 1, also dem rechts fronto-parietalen Netzwerk zeigte. Dies ist insofern relevant, als in der Referenzstudie die Netzwerke funktionell untersucht wurden und mit der Leistung in unterschiedlichen Testverfahren korreliert wurden. In Bezug auf das rechts fronto-parietale Netzwerk zeigte sich hier ein Zusammenhang mit der Leistung unterschiedlicher Aufgaben aus dem Bereich der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Das linke fronto-parietale Netzwerk schien dagegen eher mit dem Sprachnetzwerk der Referenzstudie zusammenzuhängen. Leider haben Laird et al. (2011) kein links front-parietales Netzwerk beschrieben, so dass hier vermutlich das Sprachnetzwerk als ebenfalls überwiegend links lateralisiertes Netzwerk die meisten Übereinstimmungen zeigte. In Bezug auf das Saliencenetzwerk und das DMN zeigte sich wiederum die höchste Übereinstimmung mit den entsprechenden Netzwerken der Referenzstudie.

Tabelle 16 Vergleich Komponentenstruktur mit Referenzdatensatz

| IC | Referenz (Laird et al., 2011) | IC | Netzwerk mit max. Korrelation | Wcc | sDC |
|----|----------------------------------|----|-----------------------------------|-------|-------|
| 1 | limbic and medial temporal | 7 | Temporallappennetzwerk | 0,341 | 0,284 |
| 2 | subgenual ACC and OFC | 6 | Orbitofrontales Netzwerk | 0,212 | 0,288 |
| 3 | bilateral BG and thalamus | - | Artefakt | 0,006 | 0,118 |
| 4 | bil. AIC/front opercula, ACC | 5 | Saliencenetzwerk | 0,247 | 0,248 |
| 5 | midbrain | 12 | Subkortikal / Cerebellum Netzwerk | 0,376 | 0,218 |
| 6 | sensorimotor_1 | 5 | Saliencenetzwerk | 0,075 | 0,250 |
| 7 | visuospatial | - | Artefakt | 0,203 | 0,206 |
| 8 | sensorimotor_2 | 11 | Sensorimotornetzwerk | 0,043 | 0,188 |
| 9 | superior and middle frontal gyri | - | Artefakt | 0,082 | 0,145 |
| 10 | visual1 | 10 | Visuelles Netzwerk | 0,050 | 0,297 |
| 11 | visual2 | - | Artefakt | 0,222 | 0,133 |
| 12 | visual3 | 10 | Visuelles Netzwerk | 0,438 | 0,288 |
| 13 | DMN | 4 | Posterior DMN | 0,280 | 0,306 |
| 14 | cerebellum | 12 | Subkortikal / Cerebellum Netzwerk | 0,476 | 0,166 |
| 15 | right FP | 1 | Rechts fronto-parietales Netzwerk | 0,264 | 0,337 |
| 16 | Auditory | 11 | Sensorimotornetzwerk | 0,212 | 0,157 |
| 17 | sensorimotor_3 | 11 | Sensorimotornetzwerk | 0,282 | 0,244 |
| 18 | language | 2 | Links fronto-parietales Netzwerk | 0,233 | 0,205 |
| 19 | Artifact | - | Artefakt | 0,103 | 0,235 |
| 20 | Artifact | 9 | Visuell-räumliches Netzwerk | 0,121 | 0,240 |

Abkürzungen: ACC: anteriorer cingulärer Kortex, OFC: orbitofrontaler Präfrontalkortex, BG: Basalganglien, AIC: vordere Insel, DMN: Default mode Netzwerk, FP: Fronto-parietales Netzwerk

Komponentenstruktur

Die Komponentenstruktur ist in Abbildung 10 abgebildet. Die Ruhenetzwerke sind hierbei entsprechend ihrer anatomischen und funktionellen Eigenschaften gruppiert. Es wurde eine ähnliche Komponentenstruktur wie in früheren Studien ermittelt (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Laird et al., 2011; Shirer et al., 2012; Smith et al., 2009).

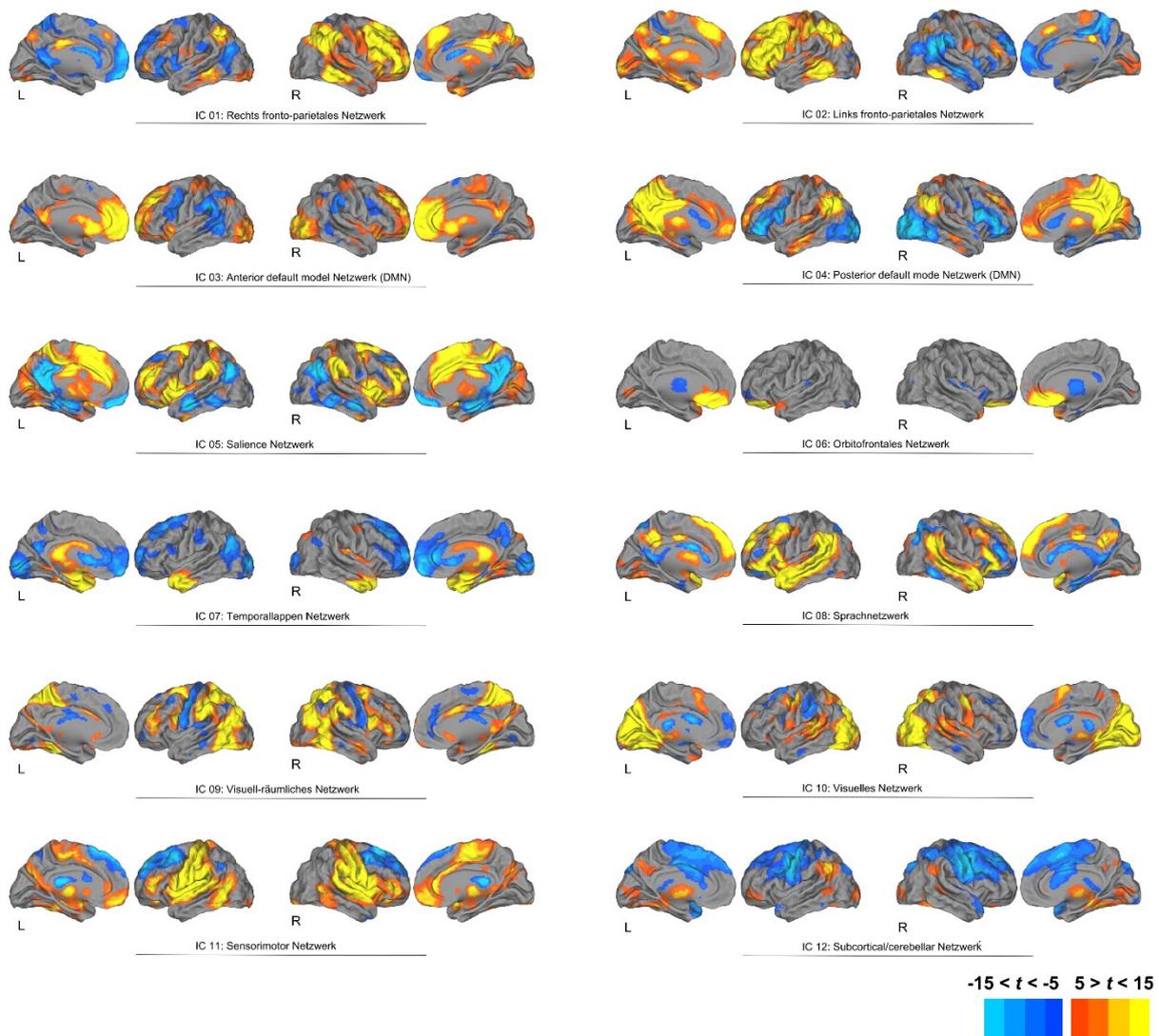


Abbildung 10 Übersicht der Ruhenetzwerke. Die Darstellung zeigt die mittels independent component analysis (ICA) extrahierten Komponenten. Gelb bedeutet positive Korrelation, während blau negative Korrelation bedeutet. Die Netzwerke sind gemäß den funktionellen und anatomischen Gemeinsamkeiten sortiert.

Das *rechte fronto-parietale Netzwerk* setzte sich aus rechts lateralisierten Aktivierungen, bei linker Koaktivierung, in Teilen des dlPFC, des Parietallappens und einzelner temporaler Strukturen zusammen (für die Aktivierungen in allen Komponenten siehe Tabelle 17). Das *linke fronto-parietale Netzwerk* zeigte links lateralisierte fronto-parietale Aktivierungsmuster, bei rechtsseitiger Koaktivierung, mit Aktivierung in medialen Strukturen wie dem ACC und

dem Nucleus caudatus. Auf Grund der vorgegebenen Komponentenanzahl zerfiel das DMN in einen anterioren sowie einen posterioren Anteil. Im *anterioren DMN* zeigten sich Aktivierungen in frontalen Mittellinienstrukturen, dem medialen Frontallappen und dem Gyrus cinguli sowie temporalen und subkortikalen Strukturen. Das *posteriore DMN* zeigte Aktivierungen im Precuneus sowie in somatomotorischen, temporalen und subkortikalen Gebieten. Als *Saliencenetzwerk* wurde ein Netzwerk identifiziert, welches Aktivierungen vorwiegend bilateral in der Insula, dem dlPFC sowie temporalen und subkortikalen Strukturen zeigte. Ein *orbitofrontales Netzwerk* zeigte ein auf den medialen Orbitofrontallappen konzentriertes Netzwerk an. Das *Temporallappennetzwerk* umfasste mesio- und lateraltemporale Strukturen. Ein überwiegend links lateralisiertes *Sprachnetzwerk* zeigte Aktivierungen fronto-temporal, in somatomotorischen Gebieten sowie subkortikal. Das visuell-räumliche Netzwerk zeigte Aktivierung mit Schwerpunkt im Precuneus sowie fronto-parietalen Anteilen. Ein primäres *visuelles Netzwerk* fand sich im Bereich des Occipitallappens. Ein *Sensorimotorisches Netzwerk* zeigte Aktivierungsgipfel subkortikal, erstreckte sich jedoch auch über Strukturen der somatosensorischen Rinde, sowie temporo-parietalen Strukturen. Subkortikal konnte noch ein weiteres Netzwerk mit *cerebellären Schwerpunkt* abgegrenzt werden.

Tabelle 17 Komponentenstruktur mit Aktivierungsgipfeln

| Netzwerk | L/R | Koordinaten | | | Statistik | | p-Wert |
|----------------------------------|-----|-------------|-----|-----|-----------|------|--------|
| | | X | Y | Z | T | Z | |
| <i>Rechts fronto-parietal N.</i> | | | | | | | |
| Gyrus parietalis | R | 44 | -60 | 44 | 30,02 | | |
| dlPFC | R | 44 | 24 | 34 | 28,06 | | |
| Gyrus parietalis | L | -46 | -52 | 48 | 26,04 | | |
| dlPFC | L | -46 | 52 | -4 | 19,48 | | |
| Gyrus temporalis | L | -62 | -38 | -10 | 13,85 | | |
| Hippocampus | R | 24 | -38 | 0 | 6,31 | 5,92 | |
| <i>Links fronto-parietal N.</i> | | | | | | | |
| Gyrus parietalis | L | -46 | -50 | 50 | 29,63 | | |
| Gyrus temporalis | L | -56 | -50 | -14 | 27,75 | | |
| dlPFC | L | -42 | 48 | -6 | 27,49 | | |
| Gyrus parietalis | R | 34 | -64 | 52 | 18,47 | | |
| Gyrus parietalis | R | 46 | -38 | 50 | 12,34 | | |
| dlPFC | R | 50 | 40 | 22 | 15,90 | | |
| ACC | L | -4 | -2 | 30 | 11,87 | | |
| Nucleus caudatus | R | 12 | 10 | 6 | 10,16 | | |
| <i>Anterior default mode N.</i> | | | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------|---|-----|-----|-----|-------|------|
| Gyrus frontalis medius | R | 2 | 58 | 0 | 28,95 | |
| Gyrus occipitalis | R | 40 | -90 | 4 | 18,35 | |
| Posterior Gyrus cinguli | R | 0 | -52 | 20 | 13,43 | |
| Cerebellum | R | 46 | -52 | -40 | 11,28 | |
| Gyrus präcentralis | R | 32 | -26 | 54 | 11,17 | |
| Cerebellum | L | -48 | -66 | -38 | 9,24 | |
| Hippocampus | L | -24 | -22 | -16 | 7,72 | 7,05 |
| Gyrus temporalis | L | -28 | 2 | -36 | 7,64 | 6,99 |
| Pons | R | 8 | -18 | -40 | 7,24 | 6,68 |

Posterior default mode N.

| | | | | | | |
|---------------------|---|-----|-----|-----|-------|------|
| Precuneus | L | -6 | -56 | 28 | 33,01 | |
| Gyrus angularis | R | 56 | -54 | 32 | 25,00 | |
| Cerebellum | L | -46 | -54 | -40 | 14,00 | |
| Gyrus postcentralis | L | -38 | -18 | 42 | 11,36 | |
| Cerebellum | R | 44 | -50 | -44 | 9,94 | |
| Gyrus temporalis | R | 60 | -22 | -12 | 9,63 | |
| Insula | L | -30 | 16 | -12 | 7,63 | 6,99 |
| Gyrus präcentralis | R | 40 | -14 | 36 | 7,19 | 6,64 |
| Putamen | R | 16 | 12 | -6 | 6,75 | 6,28 |
| Insula | R | 36 | 16 | -12 | 6,36 | 5,96 |
| Gyrus präcentralis | L | -44 | -14 | 60 | 5,63 | 5,35 |

Saliency N.

| | | | | | | |
|------------------|---|-----|-----|-----|-------|------|
| Insula | R | 42 | 10 | -2 | 38,45 | |
| Insula | L | -40 | 4 | 0 | 33,39 | |
| dIPFC | R | 36 | 44 | 26 | 32,58 | |
| Gyrus temporalis | R | 48 | -6 | -40 | 15,96 | |
| Gyrus fusiformis | R | 38 | -8 | -42 | 13,72 | |
| Pons | R | 6 | -12 | -26 | 12,95 | |
| Pons | L | -14 | -26 | -30 | 7,13 | 6,59 |
| Gyrus temporalis | L | -58 | -64 | 4 | 9,39 | |

Orbitofrontales N.

| | | | | | | |
|------------------------------|---|---|----|-----|-------|--|
| Gyrus orbitofrontalis medius | R | 0 | 26 | -10 | 24,32 | |
|------------------------------|---|---|----|-----|-------|--|

Temporallappen N.

| | | | | | | |
|-------------------------|--|-----|-----|-----|-------|--|
| Gyrus temporalis | | 46 | -8 | -38 | 28,02 | |
| Gyrus parahippocampalis | | -24 | 2 | -28 | 27,99 | |
| Gyrus temporalis | | -42 | -10 | -38 | 27,89 | |

Sprachn.

| | | | | | | |
|--------------------|--|-----|-----|-----|-------|------|
| Gyrus temporalis | | -44 | 16 | -16 | 33,44 | |
| Insula | | -30 | 16 | -18 | 32,25 | |
| Gyrus frontalis | | -52 | 20 | 0 | 32,25 | |
| Motorkortex | | -6 | 24 | 60 | 27,84 | |
| Gyrus frontalis | | 10 | 28 | 60 | 26,30 | |
| Cerebellum | | 24 | -76 | -34 | 21,14 | |
| Cerebellum | | -24 | -76 | -34 | 20,16 | |
| Gyrus präzentralis | | 28 | -26 | 74 | 5,41 | 5,15 |

Visuell-räumliches N.

| | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-------|------|
| Precuneus | 2 | -62 | 66 | 30,37 | |
| Gyrus parietalis | 16 | -72 | 52 | 28,69 | |
| Gyrus frontalis | -22 | 2 | 58 | 18,42 | |
| Gyrus präzentralis | -46 | 2 | 30 | 15,38 | |
| Thalamus | -16 | -30 | 6 | 10,67 | |
| Gyrus temporalis | -60 | -4 | -14 | 6,09 | 5,74 |
| <i>Visuelles N.</i> | | | | | |
| Gyrus occipitalis | 18 | -84 | 18 | 37,29 | |
| Cuneus | 18 | -78 | 32 | 36,11 | |
| Gyrus occipitalis | - | | | | |
| | 24 | -82 | 22 | 35,99 | |
| <i>Sensorimotor N</i> | | | | | |
| Putamen | -52 | -8 | 8 | 34,34 | |
| Gyrus temporalis | -52 | 0 | 2 | 32,64 | |
| Posterior cingulum | 0 | -34 | 32 | 7,03 | 6,51 |
| Gyrus temporalis | 60 | -20 | -26 | 6,83 | 6,35 |
| Gyrus parietalis | -30 | -74 | 50 | 6,22 | 5,84 |
| <i>Subkortikal / Cerebellum</i> | | | | | |
| Cerebellum | 8 | -48 | -22 | 27,83 | |
| Cerebellum | -14 | -46 | -24 | 26,2 | |

Abkürzungen: dIPFC: dorsolateraler Präfrontalkortex, ACC: anteriorer cingulärer Kortex, FWE, 0,05 K=20

Gruppeneffekt Panikstörung vor Aufnahme der Therapie (T0)

Für die Fragestellung dieser Untersuchung in Bezug auf die Dysfunktionen in neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerken und deren Veränderlichkeit wurden nur das linke und das rechte fronto-parietale Netzwerk in die weiteren Gruppenuntersuchungen miteinbezogen. Auf Grund früher Befunde zu möglichen Dysfunktionen innerhalb des DMN und des Saliencenetzwerks wurden die entsprechenden Komponenten ebenfalls betrachtet. Zu Beginn der Studie, d. h. vor Teilnahme an der Psychotherapie, zeigten Patienten mit Panikstörung eine reduzierte Konnektivität innerhalb des rechten fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks. Der rechte dIPFC (mittlere Gyrus frontalis) zeigte im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen eine niedrigere Konnektivität, was für eine relative Entkopplung innerhalb dieses Netzwerks spricht (Tabelle 18 und Abbildung 12). In den übrigen untersuchten Netzwerken ergaben sich keine Gruppenunterschiede zum Zeitpunkt T0.

Tabelle 18 Gruppeneffekte T0

| Netzwerk | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert | p-Wert |
|----------------------------------|-----|-------------|-----|----|--------|---------|
| | | X | Y | Z | | |
| <i>Haupteffekt Gruppe (T0)</i> | | | | | | |
| Rechts fronto-parietal N. | | | | | | |
| <i>PD > HC</i> | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| <i>PD < HC</i> | | | | | | |
| dIPFC | R | 24 | 58 | 24 | 4,72 | 0.002** |
| Links fronto-parietal N. | | | | | | |
| <i>PD > HC</i> | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| <i>PD < HC</i> | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| Anterior default mode N. | | | | | | |
| <i>PD > HC</i> | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| <i>PD < HC</i> | | | | | | |
| Postcentral gyrus | L | -50 | -24 | 56 | 3,86 | |
| Posterior default mode N. | | | | | | |
| <i>PD > HC</i> | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| <i>PD < HC</i> | | | | | | |
| Inferior parietal lobe | L | -40 | 26 | 34 | 3,84 | |
| Anterior cingulate | R | 28 | 28 | 26 | 3,3 | |
| Salience N. | | | | | | |
| <i>PD > HC</i> | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| <i>PD < HC</i> | | | | | | |
| Inferior parietal lobe | L | -56 | -42 | 38 | 3,77 | |

Abkürzungen: PD: Patienten mit Panikstörung, HC: gesunde Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe, *FWE p<0,005

Korrelationsanalysen: Um festzustellen, ob der Teil des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerke, in dem die Gruppenunterschiede gefunden wurden, mit der Aufmerksamkeitskontrolle (ACS) zusammenhängt, wurde eine zusätzliche Korrelationsanalyse berechnet. Es zeigte sich über Patienten und die Kontrollgruppe hinweg ein positiver Zusammenhang zwischen fronto-parietaler Konnektivität und Aufmerksamkeitskontrolle (r=0,27, p<0,05; Abbildung 11).

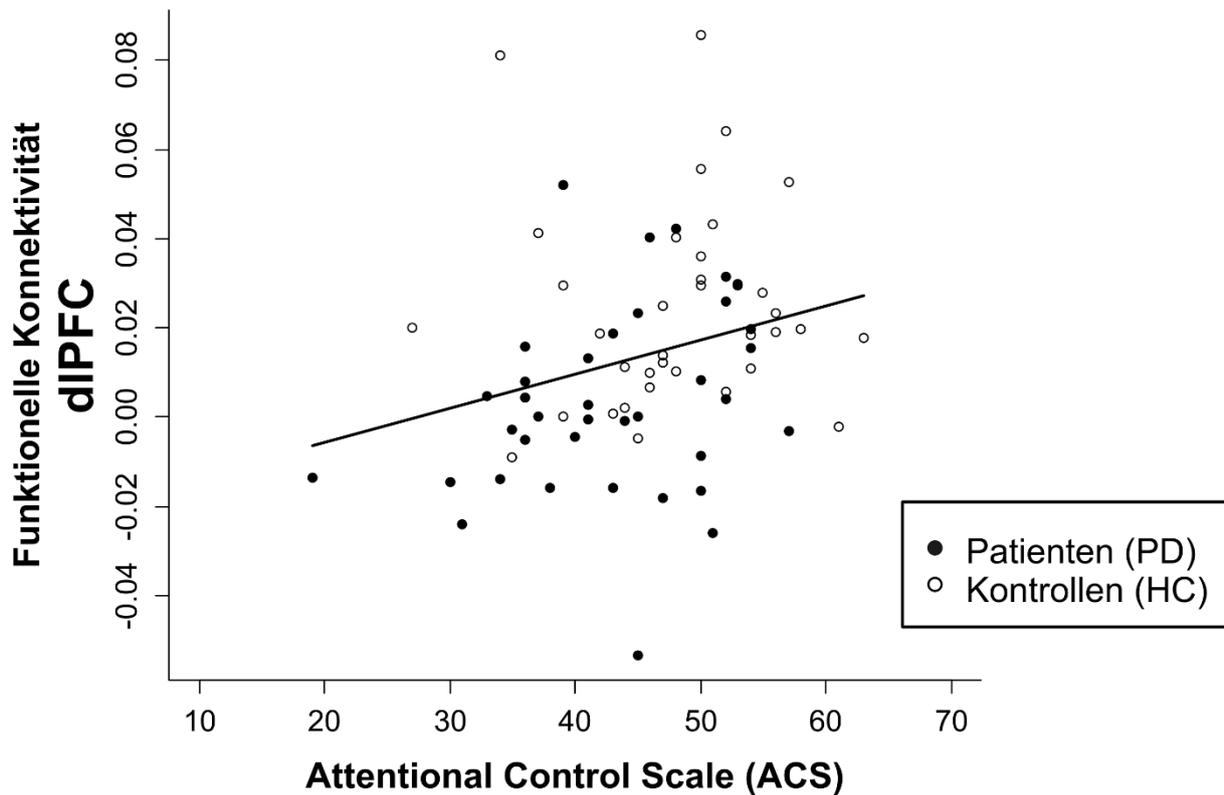


Abbildung 11 Korrelation zwischen funktioneller Konnektivität im dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) und Aufmerksamkeitskontrolle (ACS). Die Korrelation ist bei $p < 0,05$ signifikant.

Interaktionsanalyse Gruppe X Behandlungszeitpunkt

Die Interaktionsanalyse Gruppe X Behandlungszeitpunkt ergab eine Zunahme der Konnektivität von T0 zu T1 im Saliencenetzwerk bei Patienten mit Panikstörung, während die Konnektivität innerhalb dieses Netzwerks in der Kontrollgruppe gleichblieb oder abnahm. Die Veränderung innerhalb des Netzwerks zeigte sich innerhalb der hinteren Insel ($x,y,z: 54,-26,18, Z=4,23 p < 0.05$ (FWE-korrigiert) (Tabelle 19).

Interaktionsanalyse Behandlungserfolg X Behandlungszeitpunkt

Die Patienten, die einen Behandlungserfolg in Form einer Reduktion der HAM-A Werte um 50% zeigten („Responder“), zeigten eine Zunahme der Konnektivität im rechten frontoparietalen Netzwerk, in dem Teil des dlPFC, der vor Aufnahme der Behandlung eine reduzierte Konnektivität gezeigt hatte (Tabelle 19 und Abbildung 12). Eine anschließende Analyse, um die Ergebnisse der Interaktionsanalyse weiter aufzuschlüsseln, zeigte, dass die Responder vor Aufnahme der Behandlung bereits eine niedrigere Konnektivität innerhalb dieser Region zeigten. Im Verlauf der Behandlung schien diese Reduktion der Konnektivität in der Gruppe der Responder sich in Form einer Zunahme der Konnektivität zu

normalisieren, während sie in der Gruppe der Patienten, die keinen Behandlungserfolg zeigten, gleichblieb oder abnahm.

Tabelle 19 Netzwerkveränderung in Abhängigkeit von Zeit und Gruppe

| Netzwerk | L/R | Koordinaten | | | Z-Wert | p-Wert |
|--|-----|-------------|----|----|--------|--------|
| | | X | Y | Z | | |
| <i>Haupteffekt Zeit (T0 vs. T1)</i> | | | | | | |
| T0 < T1 | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| T0 > T1 | | | | | | |
| dIPFC | R | 22 | 60 | 22 | 3,24 | 0.014* |
| <i>Interaktion Zeit X Gruppe</i> | | | | | | |
| PD (T0<T1) > HC (T1<T0) | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| PD (T0>T1) > HC (T1>T0) | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| <i>Interaktion Zeit X Therapieresponse</i> | | | | | | |
| Nonresponder (T0<T1) > responder (T0 < T1) | | | | | | |
| <i>Kein signifikantes Areal</i> | | | | | | |
| Nonresponder (T0>T1) < responder (T0 > T1) | | | | | | |
| dIPFC | R | 20 | 54 | 24 | 3,78 | 0,004* |

Abkürzungen: dIPFC: PD: Patienten mit Panikstörung, HC: gesunde Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe, *FWE p<0,005

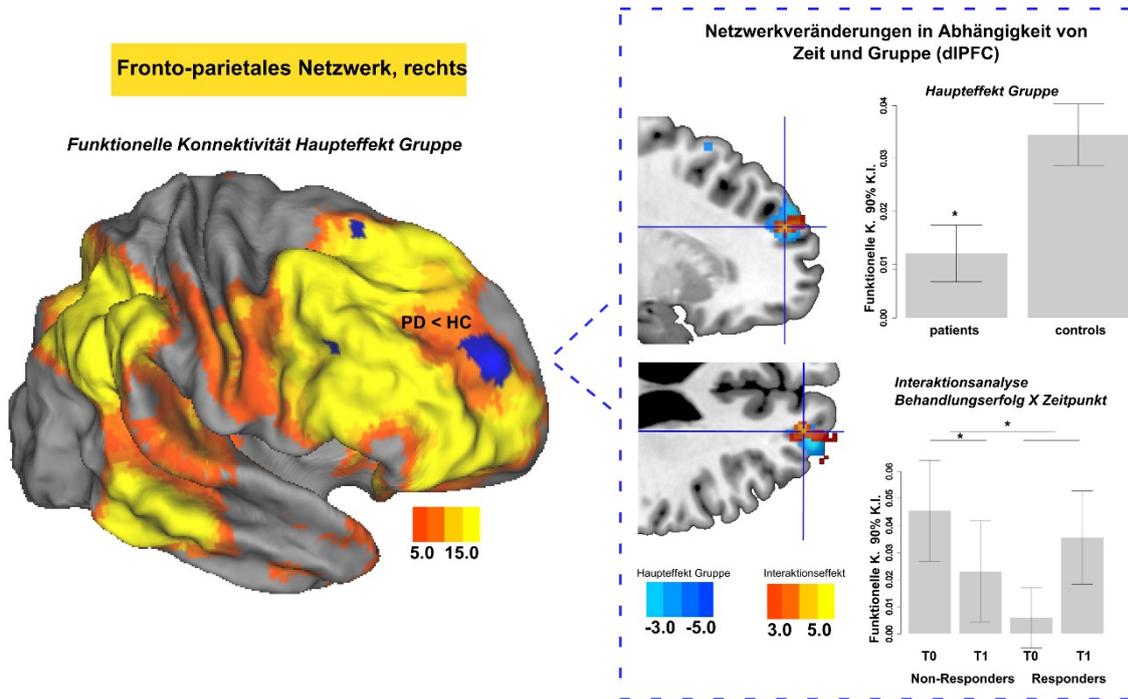


Abbildung 12 Das Fronto-parietale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Panikstörung. In blau werden Regionen gezeigt, die bei Patienten mit Panikstörung (PD) vor Aufnahme der Therapie und im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (HC) eine reduzierte Konnektivität zeigten. Im dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) nahm die Konnektivität bei Patienten, die nach dem Responsekriterium von der Therapie profitierten, nach Abschluss der Therapie zu.

Diskussion

Teil A: Grundlagenwissenschaftlicher Ansatz (Studie 1 und 2)

Das Alertingnetzwerk bei gesunden Risikogenotypträgern

Alerting beschreibt die Fähigkeit in Erwartung eines Reizes das Aktivierungsniveau oder die Reaktionsbereitschaft zu erhöhen. Auf neuroanatomischer Ebene zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen psychophysiologischem Arousal und Aktivität im noradrenergen System. Dieses Netzwerk von Regionen ist dafür verantwortlich, dass ein Zustand der Reaktionsbereitschaft über die nötige Dauer aufrechterhalten wird. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Aktivität im Alertingnetzwerk mit Hilfe des ANT (Fan et al., 2005) gemessen. Das Alertingnetzwerk lenkt die Aufmerksamkeit auf externe und interne Reize und initiiert kognitive (z.B. Aufmerksamkeit und Gedächtnis) und emotionale Verarbeitung (Sara und Bouret, 2012). Hier sollte untersucht werden, inwiefern SNPs im *NPSR1* und im *ADORA2A* Gen, die mit der Regulierung von Arousal und der Entwicklung von Angst und Angsterkrankungen in Verbindung gebracht wurden (Geiger et al., 2014), mit der Aktivität im Alertingnetzwerk zusammenhängen.

NPSR1:

Träger des *NPSR1* TT Risikogenotyps zeigten im Alertingnetzwerk in Erwartung eines visuellen Reizes stärkere Aktivierung des Hirnstamms auf Höhe des LC und im rechten mittleren Gyrus frontalis (dlPFC).

LC Aktivität und Alerting: Da NPS mit der Regulierung von Arousal in Verbindung gebracht wird (Okamura und Reinscheid, 2007), war vermutet worden, dass der *NPSR1* SNP einen Einfluss auf die Aktivierung im Alertingnetzwerk hat. Das „aktiverere“ *NPSR1* T Allel war in einer vorigen Untersuchung mit stärker ausgeprägter physiologischer Reaktion bei Patienten mit Panikstörung während einer Verhaltensprobe assoziiert worden (Domschke et al., 2011). NPS wird auf Niveau des Hirnstammes in der unmittelbaren Nachbarschaft des LC exprimiert (Xu et al., 2007). Der LC stellt eine wichtige Ansammlung noradrenerger Neurone im Gehirn dar (Aston-Jones und Cohen, 2005; Szabadi, 2013). Es spricht einiges dafür, dass das kortikale Arousalssystem maßgeblich über den LC gesteuert wird und auch in der Entstehung von Furcht und Angst eine Rolle spielt (Samuels und Szabadi, 2008). Dies möglicherweise über direkte noradrenerge Modulation der Aktivität der basolateralen Amygdala (Onur et al., 2009). Bei Patienten mit Panikstörung scheint es über mehrere

Studien hinweg eine erhöhte Noradrenalin Ausschüttung und einer erhöhte Responsivität gegenüber verschiedenen noradrenerg wirkenden pharmakologischen Provokationstests zu geben (Kalk et al., 2011). In pharmakologischen Provokationstests im fMRT konnte eine veränderte Aktivität des LC lokalisiert werden. So zeigte sich nach Gabe von Modafinil, welches die Leistung des noradrenergen (NET) und dopaminergen Rezeptors blockiert, eine erhöhte Aktivität des LC und des präfrontalen Kortex sowie eine erhöhte funktionelle Konnektivität der beiden Regionen während einer Aufmerksamkeitsaufgabe (Minzenberg et al., 2008). In einer früheren Studie deutete sich ein Einfluss eines noradrenergen Agonisten auf die mit fMRT untersuchte effektive Konnektivität zwischen LC und kortikalen Gebieten an (Coull et al., 1999). Der Pupillendurchmesser stellt ein häufig verwendetes Maß für physiologisches Arousal dar. Es konnte in einer aktuellen Untersuchung gezeigt werden, dass die BOLD Aktivität im LC mit dem aktuellen Pupillendurchmesser zusammenhängt, was dafür spricht, dass im fMRT gemessene LC Aktivität ein vielversprechendes Maß für physiologisches Arousal darstellen könnte (Murphy et al., 2014). Zusätzlich zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Durchmesseränderung der Pupille während des ANT Alerting im Gegensatz zu den beiden Bedingungen Orienting und Executive Control (Geva et al., 2013). Insgesamt sprechen die Ergebnisse früherer Studien dafür, dass die hier beobachtete erhöhte LC Aktivität bei Trägern des *NPSR1* TT Risikogenotyps während des ANT mit höherem Arousal zusammenhängen könnte und die Entstehung von Angst und Angsterkrankungen begünstigen könnte.

NPS Kortikales Alerting. Neben der Aktivität auf Höhe des LC zeigte sich bei Trägern des *NPSR1* TT Genotyps eine erhöhte Aktivität des rechten dlPFC. Auf kortikaler Ebene wird das Alertingnetzwerk mit Hirnstammarealen sowie einem fronto-parietalen Netzwerk mit Schwerpunkt auf der rechten Hemisphäre in Verbindung gebracht (Petersen und Posner, 2012; Sturm und Willmes, 2001). Dieses rechte fronto-parietale Netzwerk erhält noradrenerge kortikale Projektionen des LC, wodurch der Aufmerksamkeitsfokus gerichtet und aufrechterhalten wird (Sara und Bouret, 2012). So korreliert beispielsweise das neurophysiologisch gemessene Arousalniveau mit der BOLD Response in rechts fronto-parietalen Arealen (Foucher et al., 2004). Es scheint sich hierbei um ein basales Alarmsystem zu handeln, welches auch auf subliminal präsentierte Angstreize zu reagieren scheint (Liddell et al., 2005). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Träger des *NPSR1*

TT Genotyps, der mit physiologischen Angstmaßen und dem Vorliegen einer Panikstörung assoziiert ist (Domschke et al., 2011), im Alertingnetzwerk eine erhöhte Aktivität zeigen. Dies spricht insgesamt für eine begünstigte bottom-up Verarbeitung und somit eine erhöhte Alarmbereitschaft gegenüber externen oder internen Reizen in dieser Gruppe.

ADORA2A:

Die Ergebnisse in Bezug auf den *ADORA2A* SNP zeigen, dass Träger des TT Risikogenotyps in der rechten Hemisphäre eine stärkere Aktivität im Gyrus frontalis superior, im mittleren Gyrus frontalis sowie im Gyrus parietals superior zeigten. Auf Verhaltensebene zeigten sich keine Unterschiede in den Leistungswerten des Alertingnetzwerks. Die hier beobachtete höhere Aktivität im Alertingnetzwerk ist in Übereinstimmung mit Studien, die eine Steigerung des Alerting nach Koffeinkonsum feststellten (Lieberman et al., 1987; Rogers et al., 2010). In einer doppelblind randomisiert durchgeführten und Placebo kontrollierten experimentellen Studie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass gesunde Versuchspersonen nach Verabreichung von Koffein im ANT eine höhere Alertingfunktion zeigten. Diese Versuchspersonen waren alarmierter und profitierten besser von der Darbietung des visuellen Hinweisreizes (Brunye et al., 2010). Auch in anderen Paradigmen konnte überwiegend ein steigender Einfluss auf basale und höhere Aufmerksamkeitsfunktionen festgestellt werden (Einothar und Giesbrecht, 2013). Die Ergebnisse sind weiterhin in Übereinstimmung mit Befunden, die zeigen, dass bei *ADORA2A* TT Trägern die Gabe von Koffein zu einer psychophysiologisch messbaren Veränderung in der Emotionsverarbeitung führt (Domschke et al., 2012a). Insgesamt scheinen Träger des TT Genotyps somit auch ohne den Einfluss von Koffein zu einer erhöhten Aktivität im Alertingnetzwerk prädisponiert zu sein, was zu einer verstärkten Reaktionsbereitschaft dieses Netzwerks gegenüber internen und externen Reizen führen könnte. In künftigen Studien könnte jedoch zusätzlich der Einfluss von Koffein auf das Alertingnetzwerk in Trägern des *ADORA2A* TT Risikogenotyps untersucht werden. In einem experimentellen Ansatz könnte so geklärt werden, ob die Areale, die in der vorliegenden Studie eine erhöhte Aktivität zeigen, durch Koffein beeinflusst werden. Unklar sind bisher ebenfalls die funktionellen Mechanismen des hier untersuchten „silent“ (stummen) SNPs im *ADORA2A* Gen auf molekularer Ebene.

Das Executive Control (Konflikt) Netzwerk bei gesunden Risikogenotypträgern

Executive Control befasst sich mit der Auswahl konkurrierender Information sowie der Verarbeitung konfligierender Informationen (Posner und Rothbart, 2007). Das Executive Control Netzwerk scheint auf funktionell neuroanatomischer Ebene in der top-down Kontrolle anderer Netzwerke, unter anderem auch des limbischen Angstkreises involviert zu sein (Ochsner und Gross, 2005). Es wird diskutiert, ob Defizite in der Aufmerksamkeitskontrolle mit der Entstehung von Angst und Angsterkrankungen zusammenhängen (Eysenck et al., 2007). Hier wurde untersucht, ob SNPs im *NPSR1* und im *ADORA2A* Gen mit der Regulation des Executive Control Netzwerk in Verbindung stehen.

NPSR1:

Bei Trägern des *NPSR1* TT Genotyps zeigte sich im Vergleich zu A Allel Trägern eine erhöhte Aktivität im Executive Control Netzwerk im rechten Gyrus parietalis superior sowie im rechten Gyrus frontalis inferior.

Der Zusammenhang zwischen NPS und dem hauptsächlich dopaminerg gesteuerten Executive Control System ergibt sich möglicherweise indirekt. So konnte gezeigt werden, dass NPS in Abhängigkeit der Dosierung die extrazelluläre Konzentration von Dopamin in präfrontalen Gebieten und Teilbereichen des Nucleus accumbens zu erhöhen scheint (Mochizuki et al., 2010; Si et al., 2010). Die erhöhte Aktivität rechts frontal und rechts parietal könnte somit auf erhöhte Dopaminverfügbarkeit bei Trägern des aktiveren T Allels zurückgeführt werden. Die hier beobachtete erhöhte Aktivität im Executive Control Netzwerk deckt sich mit einer früheren Studie zur erhöhten neurophysiologischen Aktivität bei Trägern des TT Genotyps während Aufgaben zur response inhibition und error monitoring (Beste et al., 2013). Eine weitere Studie konnte keinen Einfluss des *NPSR1* Genotyps auf das Konfliktnetzwerk während eines neutralen Stroop Tests feststellen (Tupak et al., 2013). Während des emotionalen Stroop Tests zeigten hingegen Träger des AA Genotyps eine erhöhte Aktivität des medialen und dorsolateralen Kortex, während dieser sogenannte emotionale Stroop Effekt bei Trägern eines T Allels fehlte. Die Autoren vermuten, dass dieser elektrophysiologisch nachgewiesene Unterschied Defizite in der top-down Kontrolle subkortikaler Furchtreaktionen bei T Allel Trägern widerspiegelt. Ein weiterer, möglicherweise für die Entstehung von Angst und Angsterkrankungen relevanter Einfluss des *NPSR1* Genotyps auf präfrontale Aktivierungsmuster konnte in einer Studie

nachgewiesen werden, die das sogenannte emotionale Arbeitsgedächtnis untersuchte. Die Autoren zeigten, dass das Behalten negativer Inhalte im Arbeitsgedächtnis bei T Allel Trägern zu einer erhöhten Aktivität im medialen und dorsolateralen Präfrontalkortex führte (Guhn et al., 2015).

In früheren Studien zeigte sich bei Trägern des TT Genotyps oder teilweise auch in heterozygoten Trägern des T Allels im Vergleich zu AA (oder entsprechend den heterozygoten A Allel) Trägern eine erhöhte Angstsensitivität (Beste et al., 2013; Domschke et al., 2011; Klauke et al., 2014). Wie bei Beste et al. (2013) zeigte sich in der aktuellen Untersuchung ein Zusammenhang zwischen Angstsensitivität und Aktivierungsmustern im Executive Control Netzwerk. Träger des TT Genotyps und A Allel Träger zeigten einen signifikant unterschiedlichen Zusammenhang zwischen Angstsensitivität und Aktivierung im rechten dlPFC. Angstsensitivität hat sich als wichtiger Prädiktor für die Entstehung einer Panikstörung herausgestellt (McNally, 2002). Angstsensitivität ist eng verwandt mit erhöhter Aufmerksamkeit gegenüber körperlichen Symptomen (Schmidt et al., 1997). Der hier beobachtete Zusammenhang zwischen rechtsfrontaler Aktivität und Angstsensitivität deutet darauf hin, dass dysfunktionale Prozesse im Executive Control Netzwerk mit erhöhter Angstsensitivität zusammenhängen. Bei gesunden Trägern des TT Risikogenotyps (d.h. ohne Ausprägung einer Panikstörung) könnte erhöhte Aktivität im Executive Control Netzwerk ein Hinweis auf eine kompensatorische Anstrengung in Bezug auf eine defizitäre top-down Kontrolle sein.

ADORA2A

Träger des *ADORA2A* TT Genotyps zeigten während der Konfliktbedingung („Executive Control“) eine im Vergleich zu C Allel Trägern erhöhte Aktivität im rechten Präfrontalkortex (dlPFC) und eine reduzierte Aktivität in der vorderen Insel. Die Aktivität im Striatum schien ebenfalls bei Trägern des TT Genotyps vermindert.

ADORA2A dlPFC: Im Executive Control Netzwerk wird Aktivität des dlPFC mit top-down Stimulus-Verarbeitung in Verbindung gebracht (Corbetta und Shulman, 2002; Miller und Cohen, 2001). Höhere Aktivität bei Trägern des TT Genotyp deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls eine erhöhte Aktivität in Risikogenotypen für Angsterkrankungen während der kognitiven Verarbeitung furchtneutraler Reize zeigten (Beste et al., 2012) sowie bei gesunden Versuchspersonen in Abhängigkeit von der

Zustandsangst (Basten et al., 2011). Erhöhte Aktivität in diesen Gebieten könnte entweder eine niedrigere neuronale Effizienz reflektieren (d.h., dass mehr Aktivität nötig ist, um dieselbe Leistung zu erreichen), oder dass erhöhte Aktivität im top-down Executive Control Netzwerk generiert wird, um erhöhte bottom-up Signale zu kompensieren und zu regulieren (Eysenck et al., 2007). Letzteres würde zur oben beschriebenen erhöhten Aktivität in Träger des *ADORA2A* TT Genotyps im Alertingnetzwerk passen sowie zu Befunden, die erhöhtes psychophysiologisches Arousal während der Emotionsverarbeitung zeigen (z. B. Domschke et al., 2012a).

ADORA2A Insel: Interessanterweise zeigte sich in der vorderen Insel eine reduzierte Aktivität bei Trägern des TT Genotyps. Die Aufgabe der vorderen Insel im fronto-parietalen Executive Control Netzwerk ist bisher weniger untersucht. Durch ihre anatomische Lage zwischen frontalen, temporalen und parietalen Regionen scheint die vordere Insel jedoch in einer idealen Position, um Informationen zwischen verschiedenen Netzwerken zu vermitteln. Die vordere Insel scheint hierbei insbesondere in die Verarbeitung salienter externer oder interner, d.h. herausstechender Reize, involviert zu sein (Sridharan et al., 2008; Uddin et al., 2014). In Studien zur Erforschung von Angst zeigte sich tendenziell eine erhöhte Aktivierung während der Verarbeitung furchtrelevanter Reize in der vorderen Insel (Stein et al., 2007; Taylor et al., 2013). Die hier identifizierte reduzierte Aktivität in der vorderen Insel während der Executive Control Bedingung in der Abwesenheit furchtrelevanter Reize könnte auf Defizite in Funktionen hinweisen, die eher indirekt mit der Emotionsverarbeitung zu tun haben. So könnte eine reduzierte Aktivität bei *ADORA2A* TT Trägern auf Defizite in der Aufmerksamkeitskontrolle hinweisen, in die die vordere Insel involviert ist (Dosenbach et al., 2008). Eine niedrigere Aktivität in der vorderen Insel wäre ebenfalls mit Schwierigkeiten erklärbar, von dem eher passiven (task-negative) Zustand in den zielorientierten (task-positive) Zustand während der Executive Control Bedingungen zu wechseln. In diesem Zusammenhang wurde berichtet, dass die vordere Insel zwischen dem task-negative DMN und dem task-positiven Executive Control Netzwerk hin und her schaltet (Goulden et al., 2014; Menon und Uddin, 2010; Sridharan et al., 2008).

ADORA2A Striatum: Das hauptsächlich dopaminerge Executive Control Netzwerk könnte über adenosinerge-dopaminerge Interaktionen des *ADORA2a* Rezeptors im Striatum (Ferre, 1997; Huang et al., 2005) durch Variationen im *ADORA2A* Gen beeinflusst werden. Das

Striatum ist das Areal im Gehirn, in dem die meisten *ADORA2A* und *ADORA1A* Rezeptoren lokalisiert sind (Ferre, 1997). Es zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass Träger des *ADORA2A* TT Genotyps im Striatum eine reduzierte Aktivität während der Executive Control Bedingungen zeigten. Im Zusammenhang mit dem *ADORA2A* TT Risikogenotyp für Angst und Angsterkrankungen könnte eine reduzierte striatale Aktivität durch eine veränderte Rezeptoraktivität der dort lokalisierten *ADORA2A* Rezeptoren bedingt sein. Allerdings gilt der hier betrachtete *ADORA2A* SNP als sogenannte stille Mutation, so dass unklar ist, welche molekularbiologischen Veränderungen durch ihn ausgelöst werden. Im fronto-parietalen Executive Control Netzwerk wird dem Striatum eine motorisch-inhibitorische Aufgabe zugeordnet (Alexander et al., 1986). Die Rolle inhibitorischer Funktionen des Striatums in Zusammenspiel mit dem Präfrontalkortex und hier insbesondere dem inferioren Präfrontalkortex wurde bisher in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) untersucht (Aron und Poldrack, 2005). Die reduzierte striatale Aktivität bei TT Trägern könnte auch im Zusammenhang mit Angst und Angsterkrankungen mit veränderter Response Inhibition in Verbindungen stehen. Dies wäre in Übereinstimmung mit Befunden in einer GoNogo Aufgabe, die zeigten, dass Response Inhibition im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei Patienten mit Panikstörung ähnlich reduziert ist wie bei Patienten mit Zwangsstörung (OCD) (Thomas et al., 2014).

Das Interozeptive Netzwerk bei gesunden Risikogenotypträgern

ADORA2A

Es wird postuliert, dass Patienten mit Angsterkrankungen ebenfalls Veränderungen in bestimmten fMRT Ruhenetzwerken zeigen. Das insuläre Saliencenetzwerk, welches insbesondere mit der Verarbeitung interozeptiver Reize in Verbindung gebracht wurde, könnte eine Rolle bei der Entstehung der Panikstörung spielen (Domschke et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurde ein imaging genetics Ansatz gewählt, um im Ruhezustand zu untersuchen, ob der *ADORA2A* TT Risiko-Genotyp für Panikstörung in die Regulierung des interozeptiven Netzwerks involviert ist. Als Seedregion war eine Region of Interest in der vorderen Insel gewählt worden. Das weitgehend bilaterale interozeptive Netzwerk umfasste in dieser Studie die vordere Insel, den dlPFC, den ACC, den Gyrus parietalis superior sowie das Striatum. Innerhalb dieses Netzwerks zeigte sich bei Trägern des *ADORA2A* TT Genotyps eine reduzierte Konnektivität der vorderen Insel mit dem Striatum.

Wie oben ausgeführt ist das Striatum das Areal im Gehirn, in dem sich die meisten ADORA2A Rezeptoren finden (Ferre, 1997). Die reduzierte Konnektivität zwischen Insel und Striatum könnte mit der reduzierten Aktivität im Striatum während der Executive Control Bedingung zusammenhängen. Reduzierte Konnektivität zwischen Striatum und Insel könnte im Zusammenhang mit der inhibitorischen Funktion des Striatums die Funktion der Insel (Schmerz, Körperwahrnehmung, etc.) beeinflussen (Postuma und Dagher, 2006).

Um zu untersuchen, welche Areale dieses Netzwerks tatsächlich mit interozeptiver Wahrnehmung zusammenhängen, wurde nach der fMRT Untersuchung mit den Versuchsteilnehmern zusätzlich ein Paradigma zur interozeptiven Genauigkeit durchgeführt, welches als Maß für die Fähigkeit zur interozeptiven Wahrnehmung gilt (z.B. Pollatos et al., 2007). Auf Verhaltensebene ergaben sich hier zunächst keine Unterschiede in Bezug auf die Genauigkeit der Schätzungen des eigenen Herzschlags zwischen ADORA2A TT Genotyp und A Allel Trägern. Auf Basis früherer Untersuchungen, die in ähnlichen Paradigmen eine höhere Genauigkeit der Schätzungen bei Patienten mit Panikstörung gefunden hatten (Ehlers und Breuer, 1992), war erwartet worden, dass Träger des ADORA2A TT Risikogenotyps ebenfalls eine höhere interozeptive Genauigkeit zeigen. Dass sich diese Erwartung nicht bestätigte, könnte jedoch der kleinen Stichprobe geschuldet sein. Es schien auch nicht so zu sein, dass TT Träger eine höhere interozeptive Sensitivität zeigten (vergl. Garfinkel et al., 2015), das heißt sie waren sich nicht sicherer, dass ihre Schätzungen stimmten. Auch in der Kontrollbedingung, das ist die Schätzung der Sekunden, zeigten sich keine Genotypunterschiede.

Auf neuronaler Ebene korrelierte die Konnektivität der vorderen Insel, des dlPFC und des ACC im interozeptiven Netzwerk mit den Werten der interozeptiven Genauigkeit. Es zeigt sich somit zum einen, dass obwohl die interozeptive Genauigkeit nicht direkt während der Aufgabe selber erfasst wurde, interozeptive Wahrnehmung als dispositioneller Faktor überdauernd mit der Konnektivität im interozeptiven Netzwerk zusammenhängt. Träger des ADORA2A TT Genotyps zeigten zum anderen innerhalb dieses Netzwerks einen stärkeren Zusammenhang zwischen interozeptiver Wahrnehmung und funktioneller Konnektivität zwischen der vorderen Insel und dem dlPFC. In zwei fMRT Studien wurde gezeigt, dass resting-state Konnektivität nach Koffeinkonsum, also einem adenosinergen Antagonisten, reduziert war, und zwar im Motorkortex (Rack-Gomer et al., 2009) und im

DMN (Wong et al., 2012). Diese Muster wurden in einer weiteren Studie bestätigt, die fMRT und eine zeitgleiche elektrophysiologische Ableitung (EEG) kombinierte (Tal et al., 2013). Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass der *ADORA2A* TT Genotyp die Entstehung von Angst und Angsterkrankungen möglicherweise begünstigt, indem er die Konnektivität in diesem Netzwerk verändert. Insbesondere Konnektivität im interozeptiven Netzwerk (vergl. Pannekoek et al., 2013b) könnte mit der Entstehung der Panikstörung in Verbindung stehen, einer Erkrankung, die durch erhöhte interozeptive Aufmerksamkeit gekennzeichnet ist (Wölk et al., 2014).

Es scheint, dass einige Individuen sensibel gegenüber der Wirkung von Koffein sind und der Konsum zu unangenehmen physiologischen Erregungszuständen (Nervosität) und sogar Angst führen kann (Retey et al., 2007). Insbesondere bei Personen mit hoher Angstsensitivität scheint der Konsum von Koffein dosisabhängig zu erhöhter Angst oder zu Panikattacken zu führen (Nardi et al., 2007; Telch et al., 1996). Die hier gesehene erhöhte Konnektivität innerhalb des interozeptiven Netzwerks bei Trägern des TT Genotyps könnte die Wahrnehmung der physiologischen Veränderung durch den Koffeinkonsum in der Form verändern, dass Koffeinkonsum häufiger als unangenehm oder bedrohlich angesehen wird. Als Folge dessen dürften diese Personen häufiger auf Koffeinkonsum verzichten. Diese Spekulation wäre in Übereinstimmung mit der teilweise bewusst reduzierten Koffeinemenge bei Trägern des *ADORA2A* TT Genotyps (Cornelis et al., 2007; Domschke et al., 2012a).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass interozeptive Wahrnehmung mit der Konnektivität in einem insulären Netzwerk zusammenhängt, welches durch den *ADORA2A* Genotyp moduliert wird. Über veränderte Konnektivität im interozeptiven Netzwerk könnte der *ADORA2A* Genotyp die Entstehung der Panikstörung begünstigen.

Studie 1 und 2: Einschränkungen

Die berichteten und diskutierten Ergebnisse sind vor dem Hintergrund einiger limitierender Faktoren zu sehen. So wurde diskutiert, dass sich neuropsychologische Defizite bei Angst und Angsterkrankungen erst ab einer ausreichend großen kognitiven Belastung („cognitive load“) zeigen (Eysenck et al., 2007). Es ist also möglich, dass sich in einer „schwierigeren“ Aufgabe Genotypunterschiede im Alerting oder Executive Control auf neuropsychologischer Ebene gezeigt hätten. Um eine ausreichend große statistische Power zu erreichen, wird in imaging genetics Studien eine minimale Stichprobengröße von N=62 empfohlen (Mier et al.,

2010). In der hier durchgeführten Untersuchung wurden diese Vorgaben nur teilweise erfüllt. Insbesondere in der Aufgabe zur interozeptiven Wahrnehmung könnte auf Basis dieser Berechnungen die Power zu niedrig gewesen sein und Effekte somit schwierig interpretierbar bzw. ganz übersehen worden sein.

Auf Grund des quasiexperimentellen Charakters der Studie können zudem unkontrollierte Gruppenunterschiede nicht ausgeschlossen wurde. So wurde zwar darauf geachtet, dass die nach Genotyp eingeteilten Gruppen sich nicht in Bezug auf kritische Variablen wie Alter und Geschlecht unterschieden, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Gruppen zufällig in Bezug auf andere unbekannte störende Variablen unterschieden. Daran anschließend kann die ausschließliche Rekrutierung von Studenten kritisch gesehen werden. Es bleibt offen, ob die Ergebnisse auf andere Bevölkerungsgruppen übertragen werden können.

Insbesondere für die Untersuchung zum *ADORA2A* Genotyp könnte Koffeinkonsum ein zusätzlicher störender Faktor gewesen sein. Es wurde darauf geachtet, dass die Versuchsteilnehmer nicht exzessiv Koffein konsumierten, und es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im regelmäßigen Koffeinkonsum zwischen den Genotypgruppen. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Versuchsteilnehmer am Tag der Untersuchung nicht von ihrem regelmäßigen Koffeinkonsum abweichen, um sowohl Entzugs- als auch Intoxikationserscheinungen zu vermeiden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Koffeinkonsum die Funktion der Aufmerksamkeitsnetzwerke abhängig vom *ADORA2A* Genotyp im Sinne eines Interaktionseffekts unterschiedlich beeinflusste.

Wie oben ausgeführt, wurde die Konnektivität des interozeptiven Netzwerks im fMRT Ruhezustand untersucht. Es deutete sich an, dass die Konnektivität innerhalb dieses Netzwerks mit der Leistung in einer außerhalb des Scanners getrennt durchgeführten Aufgabe korrelierte. Während dies dafür spricht, dass interozeptive Wahrnehmung als überdauernder dispositioneller Faktor gesehen werden kann, bleibt offen, ob sich das interozeptive Netzwerk während einer interozeptiven Aufgaben funktionell-räumlich ähnlich darstellen würde.

Eine Beurteilung von benachbarten Polymorphismen im *ADORA2A* und *NPSR1* Gen steht ebenfalls aus. Die daran anschließende statistische Korrektur des Alphafehlers hätte eine höhere Stichprobengröße erfordert. Auf Basis früherer Untersuchungen boten sich die beiden hier untersuchten SNPs als vielversprechende Kandidaten an. Allerdings bleibt unklar, ob nicht andere SNPs ebenfalls an der Steuerung des Aufmerksamkeitsnetzwerks beteiligt sind. Wie oben bereits besprochen stellt der hier untersuchte *ADORA2A* SNP einen sogenannten ‚silent polymorphism‘ dar, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert (Domschke et al., 2012a). Schließlich steht die Prüfung der hier gefundenen Effekte im klinischen Kontext aus. Die Ergebnisse und deren Interpretation können auf Basis der Daten aus der gesunden Stichprobe nur hypothesengenerierend im klinischen Kontext genutzt werden.

Studie 1 und 2: Allgemeine Diskussion neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerke (Alerting und Executive Control als intermediärer Phänotyp?)

In der vorliegenden Untersuchung ließen sich eine Reihe Auffälligkeiten im neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerk bei gesunden Versuchsteilnehmern mit bestimmten Risikogenotypen des *ADORA2A*, respektive des *NPSR1* Polymorphismus feststellen. In Bezug auf das bottom-up gerichtete Alertingnetzwerk zeichnete sich sowohl bei Trägern des *ADORA2A* Risikogenotyps als auch bei Trägern des *NPSR1* Risikogenotyps für Angst und Angsterkrankungen eine erhöhte Aktivität ab. Die erhöhte Aktivität fand sich in rechts fronto-parietalen Gebieten und im Falle des *NPSR1* TT Genotyps auch im Hirnstamm auf Höhe des LC. Es wird angenommen, dass dieses vorwiegend noradrenerg regulierte Netzwerk die Reaktionsbereitschaft des Organismus auf externe und interne Reize reguliert, anders gesagt einen Zustand der Alarmbereitschaft herstellt (Sara und Bouret, 2012). Während in früheren Untersuchungen und Übersichtsartikeln bereits argumentiert wurde (z. B. Samuels und Szabadi, 2008), dass bei der Entstehung von Angst und Angsterkrankungen die noradrenerge Regulierung des physiologischen Arousals fehlerhaft ist, liefert die vorliegende Studie Hinweise darauf, dass auch auf Ebene des anatomisch verwandten Aufmerksamkeitsnetzwerks eine erhöhte Aktivität bei Trägern von Risikogenotypträgern für Angst und Angsterkrankungen vorliegt. Zu ähnlichen Befunden in Bezug auf ein überaktives Alertingnetzwerk waren bereits frühere Untersuchungen nach Angstinduktion bei gesunden Versuchspersonen gelangt (Pacheco-Unguetti et al., 2010). Bei der Panikstörung könnte eine verstärkte Alarmreaktion bei Veränderungen der Atemluft über

Chemorezeptoren im Hirnstamm ausgelöst werden. (Bailey et al., 2003; Esquivel et al., 2010; Guyenet et al., 2010). In diesem Zusammenhang führte ein CO₂ Provokationstest zu einem stärkerem ANT Alerting (Garner et al., 2012). In einem neuro-kognitiven Model zur Entstehung von Angst und Angsterkrankungen könnte ein überaktives bottom-up Alertingnetzwerk die Aufmerksamkeit auf Furchtreize über kortiko-limbische Bahnen zwischen dem LC und der Amygdala (Sara und Bouret, 2012) begünstigen.

Während sich im Alertingnetzwerk eine weitgehend konsistent erhöhte Aktivität fand, zeigte sich im Executive Control Netzwerk je nach Region zum Teil erhöhte, zum Teil niedrigere Aktivität bei Risikogenotypträgern. Sowohl *ADORA2A* TT Genotypträger als auch *NPSR1* TT Genotypträger zeigten hier eine erhöhte Aktivität im rechten dlPFC. Erhöhte Aktivität in dieser Region ist bereits in früheren Studien beschrieben (Basten et al., 2011) und wird häufig als kompensatorische Anstrengung oder als Hinweis auf eine niedrigere neuronale Effizienz gedeutet (Berggren und Derakshan, 2013). Es wurde jedoch auch in ähnlichen Paradigmen reduzierte fronto-parietale Aktivitätswerte bei hoch ängstlichen Versuchsteilnehmern gefunden (Bishop et al., 2004a). So könnte die gefundene reduzierte Aktivität in der vorderen Insel bei Trägern des *ADORA2A* TT Genotyps auf Defizite in der Aufmerksamkeitskontrolle oder in der Rekrutierung dieser nach der Wahrnehmung eines salienten Reizes hinweisen (Menon und Uddin, 2010).

Als mögliches Bindeglied zwischen bottom-up und top-down Netzwerken könnte das interozeptive Netzwerk eine Rolle spielen. Es scheint zum einen in der Wahrnehmung physiologischer bottom-up Veränderung involviert zu sein. Zum anderen könnte es über die Verbindungen der vorderen Insel mit dem Executive Control Netzwerk zusätzliche top-down Ressourcen rekrutieren, um diese bottom-up Signale zu regulieren. Im Fall von Angsterkrankungen könnte ein hyperaktives Arousal zu Entstehung der Erkrankungen führen (Howells et al., 2012), sofern einer dieser ausgleichenden Mechanismen versagt (Geiger et al., 2014).

Die hier untersuchten Domänen der Aufmerksamkeit, d.h. interozeptive Wahrnehmung, Alerting und Executive Control zeigten in Voruntersuchungen eine moderate Heritabilität (Eley et al., 2007; Fan et al., 2001). Während für interozeptive Genauigkeit (Domschke et al., 2010) und Executive Control (Pacheco-Unguetti et al., 2011) die Assoziation mit Angsterkrankungen in Voruntersuchungen belegt wurde, steht der Nachweis für einen

Zusammenhang zwischen Alerting und Angsterkrankungen in klinischen Untersuchungen noch aus. Auf Basis der breiten Befundlage zum Zusammenhang von Angsterkrankungen und insbesondere der Panikstörung mit Dysfunktion im noradrenergen System, scheint die Annahme gerechtfertigt, dass die Aufmerksamkeitsnetzwerke vielversprechende intermediäre Phänotypen darstellen. Erste Studien deuten an, dass die funktionelle Konnektivität in einzelnen neuronalen Netzwerken ebenfalls moderat heritabel zu sein scheint (Glahn et al., 2010). Ein Genotypeffekt in der neuronalen Aktivität oder funktionellen Konnektivität könnte einen sensibleren und gegebenenfalls sogar prodromalen Marker einer Erkrankung darstellen (Domschke und Dannlowski, 2010).

Zusammenfassend sind die in Bezug auf den *ADORA2A* und *NPSR1* Risikogenotyp gefundenen Ergebnisse vereinbar mit einem neuro-kognitiven Modell zur Entstehung von Angst, in dem das Gleichgewicht zwischen bottom-up und top-down Systemen gestört ist. Ein geschwächtes top-down Signal dürfte zu einem stärkeren Einfluss von bottom-up Alarmierungssignalen führen (Desimone und Duncan, 1995). Insgesamt scheinen die neuronale Aktivität und Konnektivität innerhalb exterozeptiver und interozeptiver Aufmerksamkeitsnetzwerke ein vielsprechender intermediärer Phänotyp für Angsterkrankungen zu sein. Der nächste Schritt wäre, diese Befunde in klinischen Stichproben zu überprüfen und anzuwenden.

Teil B: Klinischer Ansatz (Studie 3)

Studie 3: Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Patienten mit Panikstörung im fMRT resting-state

Im dritten Teil dieser Arbeit wurden Aufmerksamkeitsnetzwerke in einer klinischen Stichprobe bei Patienten mit Panikstörung untersucht. Hierzu wurden im ersten Schritt potentielle Veränderungen im sogenannten Ruhezustand vor Aufnahme einer KVT im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Zunächst wurde mit Hilfe von Independent Component Analysis (ICA) ein rechts sowie ein links lateralisiertes frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk identifiziert. Während sich im links lateralisierten Netzwerk keine klaren Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen festmachen ließen, fanden sich im rechts lateralisierten Netzwerk Hinweise auf eine gestörte Netzwerkstruktur bei Patienten mit Panikstörung. In diesem Netzwerk war bei Patienten mit Panikstörung die Konnektivität mit dem rechten dlPFC im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Zum

rechten fronto-parietalen Netzwerk gehören bilaterale frontale, parietale und temporale Gebiete. Um die funktionelle Bedeutung dieses Netzwerks zu überprüfen, war die räumliche Übereinstimmung mit öffentlich verfügbaren Referenzdaten ermittelt worden, bei denen der Zusammenhang mit verschiedenen kognitiven und affektiven Leistungen untersucht worden war (Laird et al., 2011). Dem hier untersuchten rechts fronto-parietalen Netzwerk werden dort Funktionen aus dem Bereich Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen (inhibition, geteilte Aufmerksamkeit), logisches Denken und Arbeitsgedächtnis zugeschrieben. Verminderte Konnektivität innerhalb dieses Netzwerks könnte somit indirekt auf funktionelle Defizite in diesen Leistungsbereichen hinweisen.

Dem dlPFC wurde in der Vergangenheit häufig eine wichtige Rolle in der top-down Kontrolle beispielsweise mesolimbischer Regionen zugeschrieben (Ochsner und Gross, 2005; Phan et al., 2005). Niedrigere Aktivität im dlPFC wurde während der Verarbeitung furchtrelevanter Reize mit höheren Angstwerten assoziiert (Bishop et al., 2004a). Es ist jedoch nicht klar, inwiefern sich die Befunde aus ereigniskorrelierten Studien und Befunde im Ruhezustand direkt vergleichen lassen. So zeigte sich in anderen Studien während ähnlicher Aufgaben eher eine erhöhte Aktivität (Basten et al., 2011). Auch in der oben diskutierten Studie 1 findet sich bei Trägern von *ADORA2A* und *NPSR1* Risikogenotypen für Angst und Angsterkrankungen während einer Aufmerksamkeitsaufgabe im Executive Control und Alertingnetzwerk erhöhte Aktivität im dlPFC.

Eine weniger effiziente top-down Kontrolle könnte bei Angsterkrankungen im Zusammenhang mit Defiziten in der Emotionsregulation stehen. So zeigten Patienten mit Panikstörung, die zuvor in der Anwendung von kognitiven Umbewertungsstrategien trainiert wurden, während des Betrachtens aversiver Bilder höhere Aktivität im ventrolateralen und ventromedialen Präfrontalkortex im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Reinecke et al., 2015). Die Autoren argumentieren, dass die präfrontale Aktivität im Zusammenhang mit dysfunktionalen Emotionsregulationsstrategien stehe. In einer verwandten Studie, in der Patienten mit Panikstörung, Patienten mit generalisierter Angststörung und gesunde Kontrollen verglichen wurden, war zuvor - ebenfalls in dem beschriebenen Emotionsregulationsparadigma - niedrigere Aktivität, allerdings eher im dorsomesialen und dorsolateralen Präfrontalkortex, in beiden Patientengruppen gefunden worden (Ball et al., 2013). Eine mögliche Erklärung ist die vergleichsweise große anatomische

Ausdehnung des Präfrontalkortex, die erklären kann, warum während relativ ähnlicher Aufgaben, die vom Teilnehmer Emotionsregulation fordern, teilweise erhöhte, teilweise niedrigere Aktivität gefunden wurde.

Sofern dies abschließend zu beurteilen ist, ist dies die erste Studie, die die Konnektivität der Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Patienten mit Panikstörung im Ruhezustand untersuchte. Im Gegensatz dazu war die Konnektivität des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks bereits bei Patienten mit sozialer Phobie untersucht worden (Geiger et al., 2015). Hierzu wurden ebenfalls fMRT Ruhemessungen bei Patienten mit sozialer Phobie und gesunden Kontrollen verglichen worden. Die mit ICA untersuchte Ruhenetzwerkkonnektivität im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk unterschied sich im dlFPC und im orbitofrontalen Kortex. Während Patienten mit sozialer Phobie innerhalb dieses Netzwerks eine höhere Konnektivität mit dem dlFPC zeigten, war die Konnektivität mit dem orbitofrontalen Kortex reduziert. In einer daran anschließenden Konnektivitätsanalyse dieser Region zeigte sich, dass dieser Teil des orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit sozialer Phobie eine erhöhte Konnektivität mit der Amygdala zeigte. Diese erhöhte Konnektivität spricht für einen größeren Einfluss von bottom-up Pfaden aus der Amygdala bei Patienten mit sozialer Phobie. Alternativ könnte das Gleichgewicht zwischen bottom-up und top-down möglicherweise auch dadurch gestört sein, dass bei Patienten mit sozialer Phobie der orbitofrontale Kortex einen aktivierenden Einfluss auf die Amygdala ausübt. Dies wurde in einer Studie, die effektive Konnektivität bei Patienten mit sozialer Phobie zwischen dem orbitofrontalen Kortex und der Amygdala untersuchte, festgestellt (Sladky et al., 2015). Frühere bildgebende Studien zeigten bei sozialer Phobie teilweise höhere Aktivität, teilweise reduzierte Aktivität in Arealen des präfrontalen Kortex und somit bisher keine konsistenten Ergebnisse (vergl. Bruhl et al., 2014). Möglicherweise könnte die unterschiedliche Konnektivität des jeweiligen Unterteiles des präfrontalen Kortex mit der Amygdala die bisher wenig konsistenten Befunde erklären.

Im Gegensatz zu früheren Studien ließen sich keine Konnektivitätsunterschiede zwischen den beiden Gruppen im Saliencenetzwerk (Pannekoek et al., 2013b), im DMN (Lai und Wu, 2014; Shin et al., 2013) oder in den somatomotorischen Netzwerken (Cui et al., 2016) feststellen. Im Saliencenetzwerk, welches in der Verarbeitung interozeptiver sowie salienter Reize involviert ist und somit in für die Panikstörung potentiell relevanten Funktionen

(Domschke et al., 2010; Menon und Uddin, 2010), hätte man in der Patientengruppe Unterschiede in der Konnektivität erwartet. Auch das DMN zeigte in früheren Studien einen Zusammenhang mit der Ausprägung von Angst und Angsterkrankungen, wobei argumentiert wurde, dass eine stärkere Deaktivierung des medialen Präfrontalkortex im DMN mit aktueller Angst zusammenhängt (Zhao et al., 2007). Eine mögliche Erklärung ist, dass in dieser Studie ICA genutzt wurde, um die Konnektivität innerhalb der Netzwerke zu untersuchen, während in früheren Studien häufig der sogenannte Seed-based Ansatz gewählt wurde. Dadurch, dass im Seed-based Ansatz gezielter und a priori nur die Konnektivität zwischen bestimmten Regionen untersucht wird und bei ICA das komplette Netzwerk in einem multivariaten Ansatz verglichen wurde, könnten einzelne Gruppenunterschiede rein aus statistischen Gründen unerkannt geblieben sein. Eine weitere Erklärung könnte die Medikation der Patienten in dieser Studie, vorwiegend mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRIs), darstellen. Obwohl der Einfluss von SSRIs erst in wenigen Studien untersucht wurde, existieren doch Hinweise, dass SSRIs die Konnektivität insbesondere im DMN beeinflusst (Gimenez et al., 2014; McCabe et al., 2011; van Wingen et al., 2014). Dadurch, dass ein größerer Teil der Patienten in dieser Studie mediziert aufgenommen wurde, kann es sein, dass entsprechende Unterschiede im DMN verdeckt wurden.

Geringere Aktivierung des dlPFC bei gleichzeitig erhöhter Aktivierung der Amygdala während der Verarbeitung von aversiven Reizen wurde mit emotionaler Vernachlässigung während der Kindheit assoziiert (Fonzo et al., 2016). Die Autoren argumentierten, dass Belastungen (Stress) in der frühen Kindheit die Personen im Erwachsenenalter dazu prädisponieren, eine Angsterkrankung zu entwickeln, indem die kortikale Regulation limbischer Funktionen gestört wird. In diesem Zusammenhang kommt eine weitere Studie zu dem Schluss, dass präfrontale Areale empfindlich auf Stress reagieren (Liston et al., 2009). Die Autoren verglichen die neuronale Aktivität von Studenten während einer Aufmerksamkeitsaufgabe vor und nach einer Phase von intensivem psychosozialen Stress (vierwöchige Vorbereitung auf die Abschlussprüfung). Das gemessene Stressniveau hing mit einer - in einer follow-up Messung reversiblen - Abnahme der Konnektivität innerhalb des fronto-parietalen Netzwerk mit dem dlPFC zusammen.

Studie 3: Aufmerksamkeitskontrolle bei Patienten mit Panikstörung

Anschließende Analysen zeigten, dass die Konnektivität im dorsolateralen Teil des präfrontalen Kortex mit der selbstberichteten Aufmerksamkeitskontrolle korrelierte. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Gruppe von Patienten mit Panikstörung signifikant reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle. Aufmerksamkeitskontrolle umfasst die kognitive Fähigkeit, die Verteilung der Aufmerksamkeit zu regulieren (Eysenck et al., 2007). Sie zeigte hier, wie auch in früheren Studien (Grillon et al., 2016; Muris et al., 2004; Reinholdt-Dunne et al., 2013; Tortella-Feliu et al., 2014), einen negativen Zusammenhang mit selbstberichteter Angst. Je stärker die Ausprägung der Angst, desto niedriger war die Aufmerksamkeitskontrolle.

Defizitäre Aufmerksamkeitskontrolle und die damit verbundenen Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit willentlich von bestimmten Reizen zu lösen und irrelevante Informationen zu unterdrücken, könnte einer der zentralen Mechanismen zur Entstehung eines Aufmerksamkeitsbias gegenüber Furchtreizen sein (Cisler und Koster, 2010). Es zeigte sich, dass insbesondere bei Personen mit hoher Zustandsangst die Effizienz in der Aufmerksamkeitskontrolle mit der Ausprägung eines Aufmerksamkeitsbias gegenüber aversiven Reizen verbunden ist (Reinholdt-Dunne et al., 2009). Bei der Panikstörung könnte eine reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle die Entstehung eines interozeptiven Aufmerksamkeitsbias begünstigen. So konnte bei gesunden Versuchspersonen gezeigt werden, dass Personen mit niedrigerer Aufmerksamkeitskontrolle und mit höherer Zustandsangst eine stärkere Angstreaktion nach einem CO₂ Provokationstest zeigten, während dieser Zusammenhang bei Personen mit höher Aufmerksamkeitskontrolle nicht galt (Richey et al., 2012). Die Autoren diskutieren, dass die Rolle der Aufmerksamkeitskontrolle in dem Zusammenhang ein möglicher Ansatzpunkt für präventive Interventionen darstellen könnte, indem beispielsweise das Aufrechterhalten des Aufmerksamkeitsfokus auf einen Bezugspunkt abseits des Furchtreizes als Copingstrategie trainiert würde. Bei Patienten mit Panikstörung könnte reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle auf diesem Weg das Auftreten von Panikattacken begünstigen. Bei generalisierter Angststörung scheinen Defizite in der mit der ACS gemessenen Aufmerksamkeitskontrolle mit der Entstehung negativer, exzessiver Kognitionen zusammenzuhängen (Armstrong et al., 2011). Je niedriger die Aufmerksamkeitskontrolle der

Patienten war, umso mehr wiederkehrende Sorgen wurden berichtet. Bei Patienten mit Panikstörung könnte die hier beobachtete reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle somit auch das Auftreten von Sorgen um das erneute Auftreten von Panikattacken oder anderer panikspezifischer Sorgen begünstigen.

Es ist relevant zu erwähnen, dass die Aufmerksamkeitskontrolle mit Hilfe eines Fragebogens (ACS) erfasst wurde und nicht mit Hilfe eines neuropsychologischen Tests. Zwar zeigten die Werte auf der ACS einen positiven Zusammenhang mit neuropsychologischen Kennwerten, zum Beispiel der exekutiven Kontrolle der Aufmerksamkeit im ANT (Tortella-Feliu et al., 2014), dennoch ist die ACS ein Maß für die Selbsteinschätzung der Versuchsteilnehmer. Es bleibt demnach offen, ob die Patienten tatsächlich auch neuropsychologische Defizite aufweisen. Auch wenn frühere Studien zum Teil diskrete Auffälligkeiten im Bereich der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen bei Patienten mit Panikstörung feststellen, sind auf Basis eines systematischen Review zu diesem Thema eher keine Defizite zu erwarten (O'Sullivan und Newman, 2014). Unter der Berücksichtigung der oben zusammengefassten bildgebenden Ergebnisse und der festgestellten Dysfunktionen im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk würden unauffällige Ergebnisse in neuropsychologischen Aufmerksamkeits-tests bei beklagten subjektiven Defiziten am ehesten für eine reduzierte neuronale Effizienz sprechen. Dies bedeutet, dass die Personen zwar dieselbe Leistung erreichen (Effektivität), hierfür jedoch einen größeren Aufwand betreiben müssten. Da es ihnen so schwerer fällt und es anstrengender ist, die entsprechende Leistung zu erreichen, sind niedrigere Werte in der selbsterfahrenen Aufmerksamkeitskontrolle trotzdem plausibel. Auf neuronaler Ebene spiegelt sich niedrigere Effizienz innerhalb der Aufmerksamkeitsnetzwerke in erhöhter Aktivität während der Bewältigung einer Aufgabe wider (Berggren und Derakshan, 2013). Offen bleibt jedoch, ob die Defizite in der Aufmerksamkeitskontrolle zur Entstehung einer Angststörung beitragen oder vielmehr als Folge der Erkrankung auftreten. Reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle könnte mit Defiziten in der top-down Regulierung limbischer Regionen assoziiert sein oder mit Schwierigkeiten, den Aufmerksamkeitsfokus von aversiven internen oder externen Reizen zu kontrollieren (Birk et al., 2017). Die Autoren dieser Studie zeigen experimentell, dass niedrige Aufmerksamkeitskontrolle sowohl die subjektive Angstaussprägung als auch die über Hautleitfähigkeit gemessene Arousalsteigerung nach einer Angstinduktion vorhersagten.

Gleichzeitig könnte Angst, beispielsweise durch übermäßiges physiologisches Arousal (Howells et al., 2012) die Aufmerksamkeitskontrolle erst nach Auftreten einer Angsterkrankung beeinträchtigen. Ob reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle beispielsweise als bahrender Faktor die Entstehung einer Angsterkrankung, zum Beispiel Panikstörung begünstigt, könnte in longitudinalen Studien weiter untersucht werden.

Studie 3: Veränderlichkeit neuronaler Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Patienten mit Panikstörung im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie
Kognitive Verhaltenstherapie ist eine effektive Behandlungsmethode der Panikstörung mit in einer aktuellen Metaanalyse nachgewiesenermaßen starken (Cuijpers et al., 2016). In Übereinstimmung hiermit fand sich auch in dieser Studie nach Abschluss der KVT eine signifikante Abnahme der verwendeten Angstmaße HAM-A und ASI sowie eine Abnahme der agoraphobischen Kognitionen. Der Vergleich in Abhängigkeit des Therapieoutcomes zeigte, dass Responder im Vergleich zu Non-Respondern nach Abschluss der KVT eine Zunahme der Konnektivität im dlPFC zeigten. Wie oben beschrieben war in Patienten mit Panikstörung vor Beginn der Therapie eine reduzierte Konnektivität in diesem Teil des dlPFC festgestellt worden.

Es wird häufig davon ausgegangen, dass KVT auf neuronaler Ebene zu einer Zunahme der Aktivität höherer kognitiver Netzwerke, die in der top-down Regulierung involviert sind, und zur einer Abnahme des Einflusses mesolimbischer-subkortikaler (bottom-up) Aktivität führt (Clark und Beck, 2010; Linden, 2006). In Bezug auf die Panikstörung zeigte ein aktueller Review, dass der Effekt von KVT unter anderem durch eine Stärkung der regulierenden top-down Funktion präfrontaler Areale auf die Amygdala zu Stande kommt (Yang et al., 2014). Gesunde Versuchspersonen zeigten zum Beispiel während instruierten Unterdrückens negativer emotionaler Reaktionen eine stärkere Aktivierung des lateralen und medialen Präfrontalkortex sowie des ACC bei gleichzeitiger Abnahme der Aktivität limbischer Regionen (Phan et al., 2005). Ein aktueller Review, der die Effekte medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung bei verschiedenen Angsterkrankungen untersuchte, stellte fest, dass, während die medikamentöse Behandlung in Studien die (Über-) Aktivierung limbischer Strukturen eher reduziert, Psychotherapie eher zu einer Zunahme präfrontaler Aktivität und somit möglicherweise zu besserer top-down Regulierung führte (Quide et al., 2012). Auf struktureller Ebene schienen sich die

Faserverbindungen des Fasciculus uncinatus, der Verbindung zwischen Amygdala und Orbitofrontalkortex, bei Patienten mit Panikstörung im Rahmen einer Therapie zu verbessern, was möglicherweise ebenfalls mit wiederhergestellter top-down Regulierung in Verbindung steht (Lai et al., 2013).

Interessanterweise zeigten weitere Analysen im Nachhinein, dass Responder bereits vor der Therapie eine niedrigere Konnektivität im dlPFC zeigten, während Non-Responder hier Muster zeigten, die eher der gesunden Kontrollgruppe ähnelten. Die Vermutung, dass Non-Responder klinisch weniger beeinträchtigt waren, konnte nicht bestätigt werden. Vor Aufnahme der Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der HAM-A Bewertung zwischen Respondern und Non-Respondern. Da die Medikation in beiden Gruppen nicht verändert wurde und bereits vor Aufnahme der Therapie für längere Zeit konstant gehalten wurde, sind Medikamenteneffekte als alternative Erklärung ebenfalls unwahrscheinlich. Möglicherweise profitieren jedoch insbesondere Patienten mit abweichenden Aktivierungsmustern in präfrontalen Aufmerksamkeitsnetzwerken von der Teilnahme an einer KVT. So wurde argumentiert, dass bestimmte Techniken der kognitiven Therapie die Aktivität in präfrontalen Netzwerken, die mit der kognitiven Emotionskontrolle verbunden werden, beeinflussen (Clark und Beck, 2010). Am Beispiel der Therapie der Panikstörung kann hier die systematische Korrektur der Fehlinterpretation körperlicher Symptome zu diesen kognitiven Techniken gezählt werden.

Frühere Studien beschäftigen sich bereits mit der Frage, ob veränderte Aktivierungsmuster in präfrontalen Regionen als Prädiktor für den Erfolg einer KVT taugen. Es wurde gezeigt, dass erhöhte Aktivität im linken dlPFC und der Insel während einer Aufgabe zur Emotionsregulation und vor Aufnahme einer Therapie einen erfolgreicherem Therapieverlauf, das heißt in diesem Fall eine schnellere Therapieresponse, der Panikstörung vorhersagen konnten (Reinecke et al., 2014). Eine weitere Studie versuchte ebenfalls, den Erfolg einer KVT bei Patienten mit GAD und Panikstörung im Voraus zu bestimmen (Ball et al., 2014). Es zeigte sich, dass die Aktivität in der vorderen Insel sowie temporolateralen und frontolateralen Regionen den Erfolg der späteren Behandlung vorhersagten, jedoch nicht die Aktivität in der Amygdala. Zusammen mit den hier vorgestellten Ergebnissen könnten neuronale Aktivierungsmuster in präfrontalen Aufmerksamkeitsnetzwerken somit ein potentieller Prädiktor für den Therapieerfolg der Panikstörung sein. Wie oben beschrieben

wurde in Bezug auf die pharmakologische und die verhaltenstherapeutische Behandlung von Angsterkrankungen diskutiert, dass während erstere eher an der Reduzierung der Hyperaktivität limbischer Region ansetzt, die KVT eher Aktivität in Regionen, die mit der top-down Regulierung assoziiert sind, steigern würde (Quide et al., 2012). Zukünftige Studien müssen dieses Modell und dessen prädiktiven Wert weiter untersuchen. Insgesamt wäre die Frage auf dem Weg zu einer individualisierten Therapie, ob sich auf individueller Ebene abweichende präfrontale Aktivierungsmuster bestimmen lassen, die für den Einsatz bestimmter Techniken der KVT sprechen und inwiefern eine zusätzliche medikamentöse Behandlung indiziert ist.

Studie 3: Einschränkungen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der dritten Studie sind bestimmte limitierende Faktoren zu diskutieren. So könnte die Zusammensetzung der Stichprobe die Ergebnisse verzerrt haben. So wurde zwar darauf geachtet, dass die Patientengruppe und die Kontrollgruppe sich nicht in zentralen demographischen Variablen unterschieden. Innerhalb der Patientengruppen ist jedoch eine gewisse Heterogenität festzustellen. So wurde etwas mehr als die Hälfte der Patienten medikamentös behandelt. Auf der einen Seite erscheint die Studie hierdurch klinisch repräsentativer, da weniger Patienten ausgeschlossen werden mussten und die Stichprobe dem naturalistischen Setting entspricht. Zudem wurde die Medikation bereits ausreichend früh vor Beginn der Studie eingestellt sowie deren Dosis über den Verlauf der Behandlung konstant gehalten. Trotzdem können medikamentöse Effekte die beobachteten Unterschiede und neuronalen Aktivierungsmuster beeinflusst und überlagert haben. Wie oben ausgeführt, zeigten die am häufigsten verabreichten SSRIs in früheren Studien durchaus Effekte auf neuronaler Ebene, teilweise auch in den hier untersuchten neuronalen Netzwerken (Gimenez et al., 2014; Graf et al., 2013; McCabe et al., 2011; van Wingen et al., 2014).

Eine Reihe Studien untersuchte die Auswirkungen geschlossener und geöffneter Augen während einer fMRT Ruhemessung, wobei zum Teil ein Einfluss auf unter anderem das visuelle System und das DMN gefunden wurden (Marx et al., 2003; Yan et al., 2009), während andere Studien keine eindeutigen Unterschiede zum Beispiel in den Aufmerksamkeitsnetzwerken zwischen geöffneter Augen (ohne Fixation) und geschlossener Augen fanden (Patriat et al., 2013). Bisher existieren zu dieser Frage keine

Konventionen, trotzdem sind Vergleiche mit Ergebnissen aus Studien mit geschlossenen Augen möglicherweise nicht vollständig vergleichbar. Ein Argument die Ruhemessung bei geöffneten Augen durchzuführen war das minimierte Risiko, dass die Versuchsteilnehmer während der Messung einschliefen. Ein Nachteil zeigte sich im Verlaufe der Untersuchung, da einige Versuchsteilnehmer es unangenehm empfanden die Augen während der Messung geöffnet zu lassen.

Es ist bekannt, dass Patienten mit Panikstörung häufig unter komorbiden psychischen Erkrankungen leiden (Kessler et al., 2006). In der vorliegenden Stichprobe stellte eine Depression die häufigste komorbide psychische Erkrankung dar. Insgesamt können die Ergebnisse der Studie somit nicht ausschließlich auf die Panikstörung begrenzt werden. Letztendlich könnten Studien mit Patienten, die ausschließlich unter einer Panikstörung leiden, konkreter über störungsspezifische Veränderungen Aufschluss geben. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls zu diskutieren, dass in der Analyse kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Agoraphobie gemacht wurde, da die beiden Untergruppen für eigene statistische Analysen jeweils zu klein gewesen wären. Ob sich beispielsweise die präfrontalen Aktivierungsmuster bei Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie unterscheiden, könnte erst in einer zukünftigen Studie Gegenstand der Untersuchung werden.

Training von Aufmerksamkeitsnetzwerken – ein therapeutischer Baustein?

Bei den beschriebenen Veränderungen der Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Angst und Angsterkrankungen stellt sich die Frage, ob sich die Aufmerksamkeitsnetzwerke wirksam durch spezielle Interventionen modifizieren lassen. Dies könnte in der Therapie oder in der Prävention stattfinden. Auf Basis der bisherigen Literatur kommen mindesten drei Typen von Interventionen in Frage: sogenannte Bias Modification Trainings, spezifische neuropsychologische Aufmerksamkeitstrainings und unspezifische Achtsamkeits- und Konzentrationsübungen.

Bias Modification Trainings: Bei Bias Modification Trainings handelt es sich um in der Regel computerisierte Trainings. Diese Trainings zielen darauf ab, den wiederholt nachgewiesenen Aufmerksamkeitsbias auf Furchtreize bei Angsterkrankungen (Bar-Haim et al., 2007) systematisch zu reduzieren. Auf dem Boden kognitiver Modelle soll so die Symptomschwere reduziert werden. Erste Metanalysen zeigen, dass im Fall der sozialen Phobie Bias

Modification Trainings den Aufmerksamkeitsbias und zu einem geringeren Teil auch die Symptomschwere reduzieren (Hakamata et al., 2010), wobei in neueren Metaanalysen die Effektivität zum Teil wieder in Frage gestellt wird (Heeren et al., 2015b). Ein Beispiel ist das AMP (Attention Modification Program, Amir et al., 2008). Dieses Programm ist eine Abwandlung einer dot-probe Aufgabe, bei der jeweils ein neutraler und ein negativer Bildreiz (oder furchtrelevante Wörter) auf dem Bildschirm erscheinen, wobei konsequent der Zielreiz („probe“) an der Stelle erscheint, an der der neutrale Bildreiz eingeblendet wurde. So soll ein möglicher Bias auf negative Bildreize korrigiert werden. Das Programm wurde zum Beispiel bei Patienten mit generalisierter Angststörung und sozial ängstlichen Personen angewandt (Amir et al., 2009). Auf neuronaler Ebene führte das Programm ebenfalls in sozial hoch ängstlichen Versuchspersonen zu reduzierter Aktivität in der Amygdala und der Insel während der Verarbeitung emotionaler Gesichter (Taylor et al., 2013). Allerdings ergeben sich auch Hinweise, dass sich zumindest kurzfristig die Aktivität des dlPFC durch diese Trainings manipulieren lässt (Browning et al., 2010). Zusätzlich zu den positiven Effekten auf die verwendeten Angstmaße scheint die Teilnahme an Bias Modification Programmen auch einen positiven Effekt auf die Funktion der Aufmerksamkeitsnetzwerke im ANT zu haben. Hier wurde gezeigt, dass die Funktion des Alerting und Executive Control nach dem Training verbessert war (Heeren et al., 2015a). In einer anderen Studie führte ein Trainingsprogramm zur Modifizierung des Aufmerksamkeitsbias zunächst nicht zu einer Zunahme der Leistung in der ANT Konflikt Bedingung, jedoch zu einer Zunahme der Aufmerksamkeitskontrolle (ACS) (McNally et al., 2013). Für Patienten mit Panikstörung scheinen derzeit noch keine Studien zur Modifikation des Aufmerksamkeitsbias publiziert zu sein.

Spezifische neuropsychologische Aufmerksamkeitstrainings Bei gezielten neuropsychologischen Trainings stellt sich zunächst die Frage, was man mit solchen Trainings erreichen möchte. So finden sich in den meisten Studien wenig Hinweise auf selektive neuropsychologische Defizite bei Patienten mit Panikstörung (O'Sullivan und Newman, 2014). Auf der anderen Seite konnte in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite in der Aufmerksamkeitskontrolle berichteten. Obwohl sich dieser Befund auf Selbstbeobachtung stützt und somit eine objektive Beurteilung fehlt, könnten diese berichteten Defizite auf eine reduzierte Effizienz kognitiver Funktionen

hinweisen. Diese könnte durch die Durchführung kognitiver Trainings gesteigert werden. Die Möglichkeit eines Trainings des Alertingnetzwerks wird eher in Frage gestellt, wobei es auch Hinweise gibt, dass entsprechende Trainings in bestimmten (neurologischen) Patientengruppen zu einer Verbesserung des Alertings geführt haben (O'Connell et al., 2008). Exekutive Funktionen, eingeschlossen Inhibition, kognitive Flexibilität und Arbeitsgedächtnis, lassen sich in computerisierten Aufgaben trainieren. Vorausgesetzt wird jedoch eine gewisse Intensität und Regelmäßigkeit des Trainings (Diamond, 2013). Die Transfereffekte, das heißt inwiefern das Training auch auf eine nicht direkt geübte Aufgabe einen positiven Effekt hatte, variierten ja nach Domäne. So scheinen sich Übungen des Arbeitsgedächtnisses weniger auf andere Aufgabe zu generalisieren als beispielsweise das Trainieren der Flexibilität. Unabhängig von spezifischen neuropsychologischen Trainings scheint es jedoch angebracht zu sein, mögliche kognitive Defizite und Schwierigkeiten im Alltag in der Therapie zu thematisieren (Millan et al., 2012).

Achtsamkeits- und Konzentrationsübungen: Im Gegensatz zu spezifischen neuropsychologischen Aufmerksamkeitstrainings wird in einigen Studien der Effekt eher unspezifischer Achtsamkeits- und Konzentrationsübungen wie zum Beispiel Mindfulness Meditation untersucht. Während erstere tendenziell in Europa und den USA entwickelt wurden, gehen letztere häufig auf asiatische Tradition zurück (Tang und Posner, 2009). Unter Mindfulness wird kurz zusammengefasst eine gewisse Art der Haltung, der Aufmerksamkeit und der Selbstregulation in Bezug auf innere, mentale Vorgänge verstanden, deren Verbesserung die Widerstandskraft gegenüber Stress und emotionalen Leiden steigern soll (Bishop et al., 2004b). Mindfulness basierte Verfahren könnten somit Funktionsdomänen wie Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen beeinflussen. So war die Teilnahme an einem fünf Sitzungen dauernden Meditationstraining bei gesunden Versuchsteilnehmern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (randomisierte Zuteilung) mit einer Verbesserung der Executive Control im ANT sowie einer Abnahme von Angstwerten assoziiert (Tang et al., 2007). Die verwendete Intervention beinhaltete Entspannungsübungen, Atemübungen und Mindfulness Training. Weitere Studien ermittelten einen positiven Effekt von Mindfulness Training auf die Aufmerksamkeitskontrolle. In einer anderen Studie wurde der Einfluss fernöstlicher Meditation auf die interozeptive Genauigkeit untersucht (Bornemann et al., 2014). Die

Untersucher zeigen, dass die meisten Komponenten der selbstberichteten interozeptiven Wahrnehmung (gemessen mit dem MAIA Fragebögen, Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness) sich im Verlauf der Intervention verbesserten. Nicht verbessern ließ sich der Noticing Aspekt, der das Gewahrwerden physiologischer Veränderungen beschreibt und am ehesten mit der interozeptiven Genauigkeit (Schandry, 1981) verwandt ist. Mindfulness Meditation scheint hierbei Teile des interozeptiven Netzwerks insbesondere zwischen der hinteren Insel und dem dorsomedialen Präfrontalkortex in Form neuronaler Plastizität zu verändern (Farb et al., 2013).

Implikationen und Allgemeine Diskussion: Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk bei Angst und Angsterkrankungen
Aktuelle Entstehungsmodelle der Panikstörung integrieren genetische, neurobiologische, psychophysiologische, bildgebende Beobachtungen sowie lerntheoretische Überlegungen (Clark, 1986; Domschke et al., 2010; Pauli et al., 1997; Schmidt und Trakowski, 1999). Die Hypothese der vorliegenden Untersuchung war, dass bei Angsterkrankungen bzw. hier konkret bei der Panikstörung das Zusammenspiel zwischen komplementären bottom-up und top-down Mechanismen im neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerk aus dem Gleichgewicht geraten ist. Die Hypothese ließ sich teilweise bestätigen. Gesunde Versuchspersonen, die auf Grund bestimmter genetischer Veränderungen möglicherweise ein höheres Risiko besitzen, eine Panikstörung zu entwickeln, zeigten Überaktivität in einem bottom-up Netzwerk, während das top-down Netzwerk je nach Region teilweise Über-, teilweise Unteraktivität zeigte. Der stärkere Einfluss von bottom-up Regionen bei dysfunktionaler top-down Kontrolle könnte die Entstehung einer Angsterkrankung begünstigen. Interozeptive Netzwerke, die in der Wahrnehmung der Veränderung körperlicher Signale und der top-down Regulierung involviert sind, könnten ein wichtiges Bindeglied dieser beiden Netzwerke darstellen. Auch wenn sich in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der interozeptiven Genauigkeit ergaben, zeigte sich auf neuronaler Ebene dennoch eine erhöhte fronto-insuläre Konnektivität bei Risikogenotypträgern von Angsterkrankungen.

Im klinischen Teil der Untersuchung zeigten sich bei Patienten mit Panikstörung Defizite in der selbstberichteten Aufmerksamkeitskontrolle sowie reduzierte Konnektivität im präfrontalen Teil des fronto-parietalen Netzwerks vor Aufnahme einer KVT. Beide Befunde

sprechen für eine defizitäre top-down Kontrolle in dieser Gruppe. Patienten, die von der KVT profitierten, zeigten nach Abschluss der KVT teilweise eine Rehabilitation der präfrontalen Dysfunktionen. Insbesondere die abweichende Aktivierung im dlPFC könnte sich somit als vielversprechender Biomarker der Panikstörung etablieren. Die Ergebnisse dieser Studie legen ebenfalls nahe, dass Aktivität in dieser Region auch als Prädiktor für Therapieresponse eingesetzt werden könnte. Da Panikattacken ebenfalls als prognostischer Faktor für die Schwere anderer psychischer Erkrankungen fungieren (APA, 2013), könnten die hier diskutierten Ergebnisse möglicherweise auch zum Verständnis anderer Angsterkrankungen sowie affektiver und psychotischer Erkrankungen beitragen.

Da die Integrität präfrontaler Areale überproportional empfindlich auf Stress reagiert, wurde die Funktion des Präfrontalkortexes bereits mit einem Immunsystem der geistigen Gesundheit verglichen. Ob neurokognitive Trainings den Verlauf der KVT begünstigen oder ob solche Maßnahmen in der sekundären Prävention eingesetzt werden könnten, könnte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- Airaksinen E., Larsson M. & Forsell Y. 2005. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *J. Psychiatr. Res.*, 39: (2) 207-214.
- Akiyoshi J., Hieda K., Aoki Y. & Nagayama H. 2003. Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology*, 47: (3) 165-170.
- Alexander G.E., DeLong M.R. & Strick P.L. 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, 9: 357-381.
- Allen E.A., Erhardt E.B., Damaraju E., Gruner W., Segall J.M., Silva R.F., Havlicek M., Rachakonda S., Fries J., Kalyanam R., Michael A.M., Caprihan A., Turner J.A., Eichele T., Adelsheim S., Bryan A.D., Bustillo J., Clark V.P., Feldstein Ewing S.W., Filbey F., Ford C.C., Hutchison K., Jung R.E., Kiehl K.A., Kodituwakku P., Komesu Y.M., Mayer A.R., Pearlson G.D., Phillips J.P., Sadek J.R., Stevens M., Teuscher U., Thoma R.J. & Calhoun V.D. 2011. A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst. Neurosci.*, 5: 2.
- Alpers G.W., Pauli P. 2001. *Angstsensitivitäts-Index*. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität.
- Alsene K., Deckert J., Sand P. & de Wit H. 2003. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 28: (9) 1694-1702.
- Amir N., Beard C., Burns M. & Bomyea J. 2009. Attention modification program in individuals with generalized anxiety disorder. *J. Abnorm. Psychol.*, 118: (1) 28-33.
- Amir N., Weber G., Beard C., Bomyea J. & Taylor C.T. 2008. The effect of a single-session attention modification program on response to a public-speaking challenge in socially anxious individuals. *J. Abnorm. Psychol.*, 117: (4) 860-868.
- APA. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association: Arlington, Va.
- Armstrong T., Zald D.H. & Olatunji B.O. 2011. Attentional control in OCD and GAD: specificity and associations with core cognitive symptoms. *Behav. Res. Ther.*, 49: (11) 756-762.
- Aron A.R., Poldrack R.A. 2005. The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 57: (11) 1285-1292.
- Asmundson G.J., Sandler L.S., Wilson K.G. & Norton G.R. 1993. Panic attacks and interoceptive acuity for cardiac sensations. *Behav. Res. Ther.*, 31: (2) 193-197.

- Asmundson G.J., Stein M.B., Larsen D.K. & Walker J.R. 1994. Neurocognitive function in panic disorder and social phobia patients. *Anxiety*, 1: (5) 201-207.
- Aston-Jones G., Cohen J.D. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.*, 28: 403-450.
- Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L. & Nutt D.J. 2003. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO2 challenge? *J. Psychopharmacol.*, 17: (3) 252-259.
- Ball T.M., Ramsawh H.J., Campbell-Sills L., Paulus M.P. & Stein M.B. 2013. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychol. Med.*, 43: (7) 1475-1486.
- Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Moller H.J., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Moller H.J., Bandelow B., Allgulander C., Ayuso-Gutierrez J., Baldwin D.S., Buenvicinus R., Cassano G., Fineberg N., Gabriels L., Hindmarch I., Kaiya H., Klein D.F., Lader M., Lecrubier Y., Lepine J.P., Liebowitz M.R., Lopez-Ibor J.J., Marazziti D., Miguel E.C., Oh K.S., Preter M., Rupprecht R., Sato M., Starcevic V., Stein D.J., van A.M. & Vega J. 2008. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J. Biol. Psychiatry*, 9: (4) 248-312.
- Bar-Haim Y., Lamy D., Pergamin L., Bakermans-Kranenburg M.J. & van Ijzendoorn M.H. 2007. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol. Bull.*, 133: (1) 1-24.
- Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J. & Rushby J.A. 2008. Timing of caffeine's impact on autonomic and central nervous system measures: clarification of arousal effects. *Biol. Psychol.*, 77: (3) 304-316.
- Basten U., Stelzel C. & Fiebach C.J. 2011. Trait anxiety modulates the neural efficiency of inhibitory control. *J. Cogn. Neurosci.*, 23: (10) 3132-3145.
- Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T. & Smith S.M. 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 360: (1457) 1001-1013.
- Benjamini Y., Hochberg Y. 1995. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological)*, 289-300.
- Berggren N., Derakshan N. 2013. Attentional control deficits in trait anxiety: why you see them and why you don't. *Biol. Psychol.*, 92: (3) 440-446.
- Beste C., Stock A.K., Ness V., Eppelen J.T. & Arning L. 2012. Differential effects of ADORA2A gene variations in pre-attentive visual sensory memory subprocesses. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 22: (8) 555-561.

- Beste C., Konrad C., Uhlmann C., Arolt V., Zwanzger P. & Domschke K. 2013. Neuropeptide S receptor (NPSR1) gene variation modulates response inhibition and error monitoring. *Neuroimage*, 71: 1-9.
- Beutel M.E., Stark R., Pan H., Silbersweig D. & Dietrich S. 2010. Changes of brain activation pre- post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: an fMRI study of panic disorder patients. *Psychiatry Res.*, 184: (2) 96-104.
- Birk J.L., Opitz P.C. & Urry H.L. 2017. Distractibility as a precursor to anxiety: Preexisting attentional control deficits predict subsequent autonomic arousal during anxiety. *Biol. Psychol.*, 122: 59-68.
- Bishop S., Duncan J., Brett M. & Lawrence A.D. 2004a. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat. Neurosci.*, 7: (2) 184-188.
- Bishop S.J. 2009. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat. Neurosci.*, 12: (1) 92-98.
- Bishop S.R., Lau M., Shapiro S., Carlson L., Anderson N.D., Carmody J., Segal Z.V., Abbey S., Speca M., Velting D. & Devins G. 2004b. Mindfulness: A Proposed Operational Definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11: (3) 230-241.
- Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M. & Hyde J.S. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson. Med.*, 34: (4) 537-541.
- Biswal B.B., Mennes M., Zuo X.N., Gohel S., Kelly C., Smith S.M., Beckmann C.F., Adelstein J.S., Buckner R.L., Colcombe S., Dogonowski A.M., Ernst M., Fair D., Hampson M., Hoptman M.J., Hyde J.S., Kiviniemi V.J., Kotter R., Li S.J., Lin C.P., Lowe M.J., Mackay C., Madden D.J., Madsen K.H., Margulies D.S., Mayberg H.S., McMahon K., Monk C.S., Mostofsky S.H., Nagel B.J., Pekar J.J., Peltier S.J., Petersen S.E., Riedl V., Rombouts S.A., Rypma B., Schlaggar B.L., Schmidt S., Seidler R.D., Siegle G.J., Sorg C., Teng G.J., Veijola J., Villringer A., Walter M., Wang L., Weng X.C., Whitfield-Gabrieli S., Williamson P., Windischberger C., Zang Y.F., Zhang H.Y., Castellanos F.X. & Milham M.P. 2010. Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107: (10) 4734-4739.
- Bitsios P., Szabadi E. & Bradshaw C.M. 1996. The inhibition of the pupillary light reflex by the threat of an electric shock: a potential laboratory model of human anxiety. *J Psychopharmacol*, 10: (4) 279-287.
- Bornemann B., Herbert B.M., Mehling W.E. & Singer T. 2014. Differential changes in self-reported aspects of interoceptive awareness through 3 months of contemplative training. *Front. Psychol.*, 5: 1504.
- Boshuisen M.L., Ter Horst G.J., Paans A.M., Reinders A.A. & den Boer J.A. 2002. rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol. Psychiatry*, 52: (2) 126-135.
- Botvinick M.M., Cohen J.D. & Carter C.S. 2004. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci.*, 8: (12) 539-546.

- Bouton M.E., Mineka S. & Barlow D.H. 2001. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol. Rev.*, 108: (1) 4-32.
- Bradley M., Lang P.J. 1994. Measuring Emotion : The Self-Assessment Semantic Differential Manikin and the Semantic Differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 25: (1) 49-59.
- Bremner J.D., Krystal J.H., Southwick S.M. & Charney D.S. 1996. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse*, 23: (1) 39-51.
- Brett M., Anton J.L., Valabregue R. & Poline J.B. 2002. Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage*, 16: S497.
- Browning M., Holmes E.A., Murphy S.E., Goodwin G.M. & Harmer C.J. 2010. Lateral prefrontal cortex mediates the cognitive modification of attentional bias. *Biol. Psychiatry*, 67: (10) 919-925.
- Broyd S.J., Demanuele C., Debener S., Helps S.K., James C.J. & Sonuga-Barke E.J. 2009. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 33: (3) 279-296.
- Bruhl A.B., Delsignore A., Komossa K. & Weidt S. 2014. Neuroimaging in social anxiety disorder-a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 47: 260-280.
- Brunye T.T., Mahoney C.R., Lieberman H.R. & Taylor H.A. 2010. Caffeine modulates attention network function. *Brain Cogn*, 72: (2) 181-188.
- Buttenshon H.N., Kristensen a.S., Buch H.N., Andersen J.H., Bonde J.P., Grynderup M., Hansen a.M., Kolstad H., Kaergaard A., Kaerlev L., Mikkelsen S., Thomsen J.F., Koefoed P., Erhardt A., Woldbye D.P.D., Barglum a.D. & Mors O. 2011. The norepinephrine transporter gene is a candidate gene for panic disorder. *J. Neural Transm.*, 118: (6) 969-976.
- Bystritsky A., Pontillo D., Powers M., Sabb F.W., Craske M.G. & Bookheimer S.Y. 2001. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*, 12: (18) 3953-3957.
- Calhoun V.D., Adali T., Pearlson G.D. & Pekar J.J. 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.*, 14: (3) 140-151.
- Calhoun V.D., Liu J. & Adali T. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage*, 45: (1 Suppl) S163-S172.
- Castaneda A.E., Suvisaari J., Marttunen M., Perala J., Saarni S.I., Aalto-Setälä T., Lonnqvist J. & Tuulio-Henriksson A. 2011. Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with anxiety disorders. *Eur. Psychiatry*, 26: (6) 346-353.
- Chalmers J.A., Quintana D.S., Abbott M.J. & Kemp A.H. 2014. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*, 5: 80.

- Chambless D.L., Caputo G.C., Bright P. & Gallagher R. 1984. Assessment of fear of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 52: (6) 1090.
- Charney D.S., Heninger G.R. & Jatlow P.I. 1985. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: (3) 233-243.
- Chechko N., Wehrle R., Erhardt A., Holsboer F., Czisch M. & Samann P.G. 2009. Unstable prefrontal response to emotional conflict and activation of lower limbic structures and brainstem in remitted panic disorder. *PLoS One*, 4: (5) e5537.
- Childs E., Hohoff C., Deckert J., Xu K., Badner J. & de W.H. 2008. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 33: (12) 2791-2800.
- Cisler J.M., Koster E.H. 2010. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clin. Psychol. Rev.*, 30: (2) 203-216.
- Clark D.A., Beck A.T. 2010. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends Cogn Sci.*, 14: (9) 418-424.
- Clark D.M. 1986. A cognitive approach to panic. *Behav. Res. Ther.*, 24: (4) 461-470.
- Cohen N., Henik A. & Mor N. 2011. Can emotion modulate attention? Evidence for reciprocal links in the attentional network test. *Exp. Psychol.*, 58: (3) 171-179.
- Corbetta M., Shulman G.L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3: (3) 201-215.
- Cornelis M.C., El-Sohemy A. & Campos H. 2007. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 86: (1) 240-244.
- Coull J.T., Buchel C., Friston K.J. & Frith C.D. 1999. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. *Neuroimage*, 10: (6) 705-715.
- Cox R.W. 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res.*, 29: (3) 162-173.
- Craig A.D. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3: (8) 655-666.
- Critchley H.D., Wiens S., Rotshtein P., Ohman A. & Dolan R.J. 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.*, 7: (2) 189-195.
- Cui H., Zhang J., Liu Y., Li Q., Li H., Zhang L., Hu Q., Cheng W., Luo Q., Li J., Li W., Wang J., Feng J., Li C. & Northoff G. 2016. Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder. *Hum. Brain Mapp.*, 37: (4) 1459-1473.

- Cuijpers P., Cristea I.A., Karyotaki E., Reijnders M. & Huibers M.J. 2016. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15: (3) 245-258.
- Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F., Scheltens P., Stam C.J., Smith S.M. & Beckmann C.F. 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 103: (37) 13848-13853.
- Dannlowski U., Kugel H., Franke F., Stuhrmann A., Hohoff C., Zwanzger P., Lenzen T., Grotegerd D., Suslow T., Arolt V., Heindel W. & Domschke K. 2011. Neuropeptide-S (NPS) receptor genotype modulates basolateral amygdala responsiveness to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology*, 36: (9) 1879-1885.
- Deckert J., Nothen M.M., Franke P., Delmo C., Fritze J., Knapp M., Maier W., Beckmann H. & Propping P. 1998. Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Mol. Psychiatry*, 3: (1) 81-85.
- Derryberry D., Reed M.A. 2002. Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *J. Abnorm. Psychol.*, 111: (2) 225-236.
- Desimone R., Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu. Rev. Neurosci.*, 18: 193-222.
- Diamond A. 2013. Executive functions. *Annu. Rev. Psychol.*, 64: 135-168.
- Doberenz S., Roth W.T., Wollburg E., Breuninger C. & Kim S. 2010. Twenty-four hour skin conductance in panic disorder. *J Psychiatr Res*, 44: (16) 1137-1147.
- Domschke K., Dannlowski U. 2010. Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage*, 53: (3) 822-831.
- Domschke K., Deckert J., O' Donovan M.C. & Glatt S.J. 2007. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 144B: (5) 667-673.
- Domschke K., Gajewska A., Winter B., Herrmann M.J., Warrings B., Muhlberger A., Wosnitza K., Glotzbach E., Conzelmann A., Dlugos A., Fobker M., Jacob C., Arolt V., Reif A., Pauli P., Zwanzger P. & Deckert J. 2012a. ADORA2A Gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology*, 37: (3) 759-769.
- Domschke K., Klauke B., Winter B., Gajewska A., Herrmann M.J., Warrings B., Muhlberger A., Wosnitza K., Dlugos A., Naunin S., Nienhaus K., Fobker M., Jacob C., Arolt V., Pauli P., Reif A., Zwanzger P. & Deckert J. 2012b. Modification of caffeine effects on the affect-modulated startle by neuropeptide S receptor gene variation. *Psychopharmacology (Berl)*, 222: (3) 533-541.
- Domschke K., Ohrmann P., Braun M., Suslow T., Bauer J., Hohoff C., Kersting A., Engelien A., Arolt V., Heindel W., Deckert J. & Kugel H. 2008. Influence of the catechol-O-

methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res.*, 163: (1) 13-20.

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

Domschke K., Stevens S., Pfleiderer B. & Gerlach A.L. 2010. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin. Psychol. Rev.*, 30: (1) 1-11.

Dosenbach N.U., Fair D.A., Cohen A.L., Schlaggar B.L. & Petersen S.E. 2008. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn. Sci.*, 12: (3) 99-105.

Dresler T., Guhn A., Tupak S.V., Ehlis A.C., Herrmann M.J., Fallgatter A.J., Deckert J. & Domschke K. 2013. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J. Neural Transm.*, 120: (1) 3-29.

Dresler T., Hahn T., Plichta M.M., Ernst L.H., Tupak S.V., Ehlis A.C., Warrings B., Deckert J. & Fallgatter A.J. 2011. Neural correlates of spontaneous panic attacks. *J. Neural Transm. (Vienna.)*, 118: (2) 263-269.

Dresler T., Hindi A.C., Spitzer C., Lowe B., Deckert J., Buchel C., Ehlis A.C. & Fallgatter A.J. 2012. Neural correlates of the emotional Stroop task in panic disorder patients: an event-related fMRI study. *J. Psychiatr. Res.*, 46: (12) 1627-1634.

Dupont H., Mollard E. & Cottraux J. 2000. Visuo-spatial attention processes in panic disorder with agoraphobia: a pilot study using a visual target discrimination task. *Eur. Psychiatry*, 15: (4) 254-260.

Ehlers A., Breuer P. 1992. Increased cardiac awareness in panic disorder. *J. Abnorm. Psychol.*, 101: (3) 371-382.

Einother S.J., Giesbrecht T. 2013. Caffeine as an attention enhancer: reviewing existing assumptions. *Psychopharmacology*, 225: (2) 251-274.

Eley T.C., Gregory A.M., Clark D.M. & Ehlers A. 2007. Feeling anxious: a twin study of panic/somatic ratings, anxiety sensitivity and heartbeat perception in children. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 48: (12) 1184-1191.

Erhardt A., Ising M., Unschuld P.G., Kern N., Lucae S., Putz B., Uhr M., Binder E.B., Holsboer F. & Keck M.E. 2006. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31: (11) 2515-2522.

Erhardt E.B., Rachakonda S., Bedrick E.J., Allen E.A., Adali T. & Calhoun V.D. 2011. Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum. Brain Mapp.*, 32: (12) 2075-2095.

- Eriksen B.A., Eriksen C.W. 1974. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & psychophysics*, 16: (1) 143-149.
- Esquivel G., Schruers K.R., Maddock R.J., Colasanti A. & Griez E.J. 2010. Acids in the brain: a factor in panic? *J. Psychopharmacol.*, 24: (5) 639-647.
- Eysenck M.W., Derakshan N., Santos R. & Calvo M.G. 2007. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, 7: (2) 336-353.
- Fan J., Fossella J., Sommer T., Wu Y.H. & Posner M.I. 2003. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100: (12) 7406-7411.
- Fan J., McCandliss B.D., Fossella J., Flombaum J.I. & Posner M.I. 2005. The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26: (2) 471-479.
- Fan J., Wu Y.H., Fossella J.A. & Posner M.I. 2001. Assessing the heritability of attentional networks. *Bmc Neuroscience*, 2.
- Farb N.A., Segal Z.V. & Anderson A.K. 2013. Mindfulness meditation training alters cortical representations of interoceptive attention. *Soc. Cogn Affect. Neurosci.*, 8: (1) 15-26.
- Feinstein J.S., Buzza C., Hurlemann R., Follmer R.L., Dahdaleh N.S., Coryell W.H., Welsh M.J., Tranel D. & Wemmie J. 2013. Fear and panic in humans with bilateral amygdala damage. *Nat Neurosci*, 16: (3) 270-272.
- Feldker K., Heitmann C.Y., Neumeister P., Bruchmann M., Vibrans L., Zwitserlood P. & Straube T. 2016. Brain responses to disorder-related visual threat in panic disorder. *Hum. Brain Mapp.*.
- Ferre S. 1997. Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum. Implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 133: (2) 107-120.
- Flint J., Timpson N. & Munafo M. 2014. Assessing the utility of intermediate phenotypes for genetic mapping of psychiatric disease. *Trends Neurosci*, 37: (12) 733-741.
- Fonzo G.A., Ramsawh H.J., Flagan T.M., Simmons A.N., Sullivan S.G., Allard C.B., Paulus M.P. & Stein M.B. 2016. Early life stress and the anxious brain: evidence for a neural mechanism linking childhood emotional maltreatment to anxiety in adulthood. *Psychol. Med.*, 46: (5) 1037-1054.
- Fonzo G.A., Ramsawh H.J., Flagan T.M., Sullivan S.G., Letamendi A., Simmons A.N., Paulus M.P. & Stein M.B. 2015. Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders. *Br. J. Psychiatry*, 206: (3) 206-215.
- Fossella J., Sommer T., Fan J., Wu Y.H., Swanson J.M., Pfaff D.W. & Posner M.I. 2002. Assessing the molecular genetics of attention networks. *Bmc Neuroscience*, 3.
- Foucher J.R., Otzenberger H. & Gounot D. 2004. Where arousal meets attention: a simultaneous fMRI and EEG recording study. *Neuroimage*, 22: (2) 688-697.

Fox M.D., Corbetta M., Snyder A.Z., Vincent J.L. & Raichle M.E. 2006. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103: (26) 10046-10051.

Fox M.D., Raichle M.E. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8: (9) 700-711.

Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C. & Raichle M.E. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102: (27) 9673-9678.

Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., Heine-Suner D., Cigudosa J.C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Spector T.D., Wu Y.Z., Plass C. & Esteller M. 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102: (30) 10604-10609.

Fredholm B.B., Battig K., Holmen J., Nehlig A. & Zvartau E.E. 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.*, 51: (1) 83-133.

Gajewska A., Blumenthal T.D., Winter B., Herrmann M.J., Conzelmann A., Muhlberger A., Warrings B., Jacob C., Arolt V., Reif A., Zwanzger P., Pauli P., Deckert J. & Domschke K. 2013. Effects of ADORA2A gene variation and caffeine on prepulse inhibition: a multi-level risk model of anxiety. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 40: 115-121.

Garfinkel S.N., Seth A.K., Barrett A.B., Suzuki K. & Critchley H.D. 2015. Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol. Psychol.*, 104: 65-74.

Garner M., Attwood A., Baldwin D.S. & Munafo M.R. 2012. Inhalation of 7.5% carbon dioxide increases alerting and orienting attention network function. *Psychopharmacology*, 223: (1) 67-73.

Geiger M.J., Domschke K., Ipser J., Hattingh C., Baldwin D.S., Lochner C. & Stein D.J. 2015. Altered executive control network resting-state connectivity in social anxiety disorder. *World J. Biol. Psychiatry*, 1-11.

Geiger M.J., Neufang S., Stein D.J. & Domschke K. 2014. Arousal and the attentional network in panic disorder. *Hum. Psychopharmacol*, 29: (6) 599-603.

Geva R., Zivan M., Warsha A. & Olchik D. 2013. Alerting, orienting or executive attention networks: differential patterns of pupil dilations. *Front Behav. Neurosci.*, 7: 145.

Gimenez M., Ortiz H., Soriano-Mas C., Lopez-Sola M., Farre M., Deus J., Martin-Santos R., Fernandes S., Fina P., Bani M., Zancan S., Pujol J. & Merlo-Pich E. 2014. Functional effects of chronic paroxetine versus placebo on the fear, stress and anxiety brain circuit in Social Anxiety Disorder: initial validation of an imaging protocol for drug discovery. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 24: (1) 105-116.

- Gladsjo J.A., Rapaport M.H., McKinney R., Lucas J.A., Rabin A., Oliver T., Davis J., Auerbach M. & Judd L.L. 1998. A neuropsychological study of panic disorder: negative findings. *J. Affect. Disord.*, 49: (2) 123-131.
- Glaescher J., Gitelman D. 2008. Contrast weights in flexible factorial design with multiple groups of subjects. *SPM@ JISCMail*. AC. UK) Sml, editor, 1-12.
- Glahn D.C., Winkler A.M., Kochunov P., Almasy L., Duggirala R., Carless M.A., Curran J.C., Olvera R.L., Laird A.R., Smith S.M., Beckmann C.F., Fox P.T. & Blangero J. 2010. Genetic control over the resting brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107: (3) 1223-1228.
- Gloster A.T., Wittchen H.U., Einsle F., Lang T., Helbig-Lang S., Fydrich T., Fehm L., Hamm A.O., Richter J., Alpers G.W., Gerlach A.L., Strohle A., Kircher T., Deckert J., Zwanzger P., Hofler M. & Arolt V. 2011. Psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a randomized controlled trial to examine the role of therapist-guided exposure in situ in CBT. *J. Consult Clin. Psychol.*, 79: (3) 406-420.
- Gordeev S.A. 2008. Cognitive functions and the state of nonspecific brain systems in panic disorders. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 38: (7) 707-714.
- Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M. & Coplan J.D. 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J. Psychiatry*, 157: (4) 493-505.
- Gottesman I.I., Gould T.D. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 160: (4) 636-645.
- Goulden N., Khusnulina A., Davis N.J., Bracewell R.M., Bokde A.L., McNulty J.P. & Mullins P.G. 2014. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *Neuroimage*, 99: 180-190.
- Graeff F.G. 2004. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 28: (3) 239-259.
- Graf H., Abler B., Hartmann A., Metzger C.D. & Walter M. 2013. Modulation of attention network activation under antidepressant agents in healthy subjects. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 16: (6) 1219-1230.
- Green A.E., Munafò M.R., DeYoung C.G., Fossella J.A., Fan J. & Gray J.R. 2008. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9: (9) 710-720.
- Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L. & Menon V. 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100: (1) 253-258.
- Grillon C., Robinson O.J., Mathur A. & Ernst M. 2016. Effect of attention control on sustained attention during induced anxiety. *Cogn Emot.*, 30: (4) 700-712.
- Gu X., Hof P.R., Friston K.J. & Fan J. 2013. Anterior insular cortex and emotional awareness. *J. Comp. Neurol.*, 521: (15) 3371-3388.

- Guhn A., Domschke K., Muller L.D., Dresler T., Eff F., Kopf J., Deckert J., Reif A. & Herrmann M.J. 2015. Neuropeptide S receptor gene variation and neural correlates of cognitive emotion regulation. *Soc. Cogn Affect. Neurosci.*, 10: (12) 1730-1737.
- Guyenet P.G., Stornetta R.L., Abbott S.B., Depuy S.D., Fortuna M.G. & Kanbar R. 2010. Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. *J. Appl. Physiol* (1985.), 108: (4) 995-1002.
- Hakamata Y., Lissek S., Bar-Haim Y., Britton J.C., Fox N.A., Leibenluft E., Ernst M. & Pine D.S. 2010. Attention bias modification treatment: a meta-analysis toward the establishment of novel treatment for anxiety. *Biol. Psychiatry*, 68: (11) 982-990.
- Halldorsdottir T., Binder E.B. 2017. Gene x Environment Interactions: From Molecular Mechanisms to Behavior. *Annu. Rev. Psychol.*, 68: 215-241.
- Hamilton J.P., Farmer M., Fogelman P. & Gotlib I.H. 2015. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol. Psychiatry*, 78: (4) 224-230.
- Hamilton S.P., Fyer A.J., Durner M., Heiman G.A., Baisre de L.A., Hodge S.E., Knowles J.A. & Weissman M.M. 2003. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100: (5) 2550-2555.
- Hamilton S.P., Slager S.L., De Leon A.B., Heiman G.A., Klein D.F., Hodge S.E., Weissman M.M., Fyer A.J. & Knowles J.A. 2004. Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29: (3) 558-565.
- Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F. & Weinberger D.R. 2002. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297: (5580) 400-403.
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C. 2006. *Beck depressions-inventar (BDI-II)*. Harcourt Test Services Frankfurt .
- Heeren A., Mogoase C., McNally R.J., Schmitz A. & Philippot P. 2015a. Does attention bias modification improve attentional control? A double-blind randomized experiment with individuals with social anxiety disorder. *J. Anxiety Disord.*, 29: 35-42.
- Heeren A., Mogoase C., Philippot P. & McNally R.J. 2015b. Attention bias modification for social anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.*, 40: 76-90.
- Hettema J.M. 2001. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158: (October) 1568-1578.
- Himberg J., Hyvarinen A. & Esposito F. 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*, 22: (3) 1214-1222.
- Hoehn-Saric R., McLeod D.R. 2000. Anxiety and arousal: physiological changes and their perception. *J. Affect. Disord.*, 61: (3) 217-224.

- Hofmann S.G., Smits J.A., Asnaani A., Gutner C.A. & Otto M.W. 2011. Cognitive enhancers for anxiety disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 99: (2) 275-284.
- Hohoff C., Domschke K., Schwarte K., Spellmeyer G., Vogele C., Hetzel G., Deckert J. & Gerlach A.L. 2009. Sympathetic activity relates to adenosine A(2A) receptor gene variation in blood-injury phobia. *J. Neural Transm. (Vienna.)*, 116: (6) 659-662.
- Hohoff C., Mullings E.L., Heatherley S.V., Freitag C.M., Neumann L.C., Domschke K., Krakowitzky P., Rothermundt M., Keck M.E., Erhardt A., Unschuld P.G., Jacob C., Fritze J., Bandelow B., Maier W., Holsboer F., Rogers P.J. & Deckert J. 2010. Adenosine A(2A) receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. *J. Psychiatr. Res.*, 44: (14) 930-937.
- Hovland A., Pallesen S., Hammar A., Hansen A.L., Thayer J.F., Tarvainen M.P. & Nordhus I.H. 2012. The relationships among heart rate variability, executive functions, and clinical variables in patients with panic disorder. *Int. J. Psychophysiol.*, 86: (3) 269-275.
- Howe A.S., Buttenschon H.N., Bani-Fatemi A., Maron E., Otowa T., Erhardt A., Binder E.B., Gregersen N.O., Mors O., Woldbye D.P., Domschke K., Reif A., Shlik J., Koks S., Kawamura Y., Miyashita A., Kuwano R., Tokunaga K., Tanii H., Smoller J.W., Sasaki T., Koszycki D. & De L., V. 2016. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol. Psychiatry*, 21: (5) 665-679.
- Howells F.M., Stein D.J. & Russell V.A. 2012. Synergistic tonic and phasic activity of the locus coeruleus norepinephrine (LC-NE) arousal system is required for optimal attentional performance. *Metab Brain Dis.*, 27: (3) 267-274.
- Huang Z.L., Qu W.M., Eguchi N., Chen J.F., Schwarzschild M.A., Fredholm B.B., Urade Y. & Hayaishi O. 2005. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat. Neurosci.*, 8: (7) 858-859.
- Johnson P.L., Truitt W., Fitz S.D., Minick P.E., Dietrich A., Sanghani S., Traskman-Bendz L., Goddard A.W., Brundin L. & Shekhar A. 2010. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat. Med.*, 16: (1) 111-115.
- Kalk N.J., Nutt D.J. & Lingford H. 2011. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies. *J Psychopharmacol*, 25: (1) 3-16.
- Kaplan J.S., Erickson K., Luckenbaugh D.A., Weiland-Fiedler P., Geraci M., Sahakian B.J., Charney D., Drevets W.C. & Neumeister A. 2006. Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with Panic Disorder and Panic Disorder with comorbid Major Depressive Disorder. *J. Affect. Disord.*, 95: (1-3) 165-171.
- Kaufmann T., Sutterlin S., Schulz S.M. & Vogele C. 2011. ARTiiFACT: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. *Behav. Res. Methods*, 43: (4) 1161-1170.
- Kennedy J.L., Bradwejn J., Koszycki D., King N., Crowe R., Vincent J. & Fourie O. 1999. Investigation of cholecystinin system genes in panic disorder. *Mol. Psychiatry*, 4: (3) 284-285.

- Kessler R.C., Chiu W.T., Jin R., Ruscio A.M., Shear K. & Walters E.E. 2006. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 63: (4) 415-424.
- Khadka S., Meda S.A., Stevens M.C., Glahn D.C., Calhoun V.D., Sweeney J.A., Tamminga C.A., Keshavan M.S., O'Neil K., Schretlen D. & Pearlson G.D. 2013. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*, 74: (6) 458-466.
- Khalsa S.S., Feinstein J.S., Li W., Feusner J.D., Adolphs R. & Hurlmann R. 2016. Panic Anxiety in Humans with Bilateral Amygdala Lesions: Pharmacological Induction via Cardiorespiratory Interoceptive Pathways. *J. Neurosci.*, 36: (12) 3559-3566.
- Kircher T., Arolt V., Jansen A., Pyka M., Reinhardt I., Kellermann T., Konrad C., Lueken U., Gloster A.T., Gerlach A.L., Strohle A., Wittmann A., Pfliderer B., Wittchen H.U. & Straube B. 2013. Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biol. Psychiatry*, 73: (1) 93-101.
- Klauke B., Deckert J., Zwanzger P., Baumann C., Arolt V., Pauli P., Reif A. & Domschke K. 2014. Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G x E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World J. Biol. Psychiatry*, 15: (1) 17-25.
- Konrad K., Neufang S., Hanisch C., Fink G.R. & Herpertz-Dahlmann B. 2006. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: Evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiat*, 59: (7) 643-651.
- Lai C.H., Wu Y.T. 2014. The alterations in inter-hemispheric functional coordination of patients with panic disorder: the findings in the posterior sub-network of default mode network. *J. Affect. Disord.*, 166: 279-284.
- Lai C.H., Wu Y.T., Yu P.L. & Yuan W. 2013. Improvements in white matter micro-structural integrity of right uncinate fasciculus and left fronto-occipital fasciculus of remitted first-episode medication-naive panic disorder patients. *J. Affect. Disord.*, 150: (2) 330-336.
- Laird A.R., Fox P.M., Eickhoff S.B., Turner J.A., Ray K.L., McKay D.R., Glahn D.C., Beckmann C.F., Smith S.M. & Fox P.T. 2011. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J. Cogn Neurosci.*, 23: (12) 4022-4037.
- Lautenbacher S., Sernal J. & Krieg J.C. 2002. Divided and selective attention in panic disorder. A comparative study of patients with panic disorder, major depression and healthy controls. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 252: (5) 210-213.
- Laux L , Spielberger CD. 1981. *Das State-Trait-Angstinventar: STAI*. Beltz Weinheim .
- Ledoux J.E. 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.*, 23: 155-184.
- Liddell B.J., Brown K.J., Kemp A.H., Barton M.J., Das P., Peduto A., Gordon E. & Williams L.M. 2005. A direct brainstem-amygdala-cortical 'alarm' system for subliminal signals of fear. *Neuroimage*, 24: (1) 235-243.

- Lieberman H.R., Wurtman R.J., Emde G.G., Roberts C. & Coviella I.L. 1987. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology (Berl)*, 92: (3) 308-312.
- Linden D.E. 2006. How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Mol. Psychiatry*, 11: (6) 528-538.
- Liston C., McEwen B.S. & Casey B.J. 2009. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 106: (3) 912-917.
- Lueken U., Straube B., Konrad C., Wittchen H.U., Strohle A., Wittmann A., Pfeleiderer B., Uhlmann C., Arolt V., Jansen A. & Kircher T. 2013. Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *Am. J. Psychiatry*, 170: (11) 1345-1355.
- Maddock R.J., Buonocore M.H., Kile S.J. & Garrett A.S. 2003. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport*, 14: (3) 325-328.
- Margraf J.Ã., Schneider S. 2009. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*.
- Maron E., Shlik J. 2006. Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology*, 31: (1) 1-11.
- Marx E., Stephan T., Nolte A., Deutschlander A., Seelos K.C., Dieterich M. & Brandt T. 2003. Eye closure in darkness animates sensory systems. *Neuroimage*, 19: (3) 924-934.
- Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D., Wegner D.M., Grafton S.T. & Macrae C.N. 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315: (5810) 393-395.
- Mauss I., Wilhelm F. & Gross J. 2004. Is there less to social anxiety than meets the eye? Emotion experience, expression, and bodily responding. *Cognition & Emotion*, 18: (5) 631-642.
- McCabe C., Mishor Z., Filippini N., Cowen P.J., Taylor M.J. & Harmer C.J. 2011. SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. *Mol. Psychiatry*, 16: (6) 592-594.
- McNally R.J., Enock P.M., Tsai C. & Tousseian M. 2013. Attention bias modification for reducing speech anxiety. *Behav. Res. Ther.*, 51: (12) 882-888.
- McNally R.J. 2002. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiat*, 52: (10) 938-946.
- Menon V., Uddin L.Q. 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.*, 214: (5-6) 655-667.
- Messina I., Sambin M., Palmieri A. & Viviani R. 2013. Neural correlates of psychotherapy in anxiety and depression: a meta-analysis. *PLoS One*, 8: (9) e74657.

- Meuret A.E., Rosenfield D., Wilhelm F.H., Zhou E., Conrad A., Ritz T. & Roth W.T. 2011. Do Unexpected Panic Attacks Occur Spontaneously? *Biol Psychiat*, 70: (10) 985-991.
- Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R. 2006. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7: (10) 818-827.
- Mier D., Kirsch P. & Meyer-Lindenberg A. 2010. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol. Psychiatry*, 15: (9) 918-927.
- Millan M.J., Agid Y., Brune M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., Connor R., Davis S., Deakin B., DeRubeis R.J., Dubois B., Geyer M.A., Goodwin G.M., Gorwood P., Jay T.M., Joels M., Mansuy I.M., Meyer-Lindenberg A., Murphy D., Rolls E., Saletu B., Spedding M., Sweeney J., Whittington M. & Young L.J. 2012. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 11: (2) 141-168.
- Miller E.K., Cohen J.D. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci*, 24: 167-202.
- Minzenberg M.J., Watrous A.J., Yoon J.H., Ursu S. & Carter C.S. 2008. Modafinil shifts human locus coeruleus to low-tonic, high-phasic activity during functional MRI. *Science*, 322: (5908) 1700-1702.
- Mochizuki T., Kim J. & Sasaki K. 2010. Microinjection of neuropeptide S into the rat ventral tegmental area induces hyperactivity and increases extracellular levels of dopamine metabolites in the nucleus accumbens shell. *Peptides*, 31: (5) 926-931.
- Mogg K., Salum G.A., Bradley B.P., Gadelha A., Pan P., Alvarenga P., Rohde L.A., Pine D.S. & Manfro G.G. 2015. Attention network functioning in children with anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and non-clinical anxiety. *Psychol. Med.*, 45: (12) 2633-2646.
- Moran T.P., Moser J.S. 2015. The color of anxiety: neurobehavioral evidence for distraction by perceptually salient stimuli in anxiety. *Cogn Affect. Behav. Neurosci.*, 15: (1) 169-179.
- Muris P., de Jong P.J. & Engelen S. 2004. Relationships between neuroticism, attentional control, and anxiety disorders symptoms in non-clinical children. *Personality and Individual Differences*, 37: (4) 789-797.
- Murphy P.R., O'Connell R.G., O'Sullivan M., Robertson I.H. & Balsters J.H. 2014. Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum. Brain Mapp.*, 35: (8) 4140-4154.
- Nardi A.E., Lopes F.L., Valenca A.M., Freire R.C., Veras A.B., de-Melo-Neto V.L., Nascimento I., King A.L., Mezzasalma M., Soares-Filho G.L. & Zin W. 2007. Caffeine challenge test in panic disorder and depression with panic attacks. *Compr. Psychiatry*, 48: (3) 257-263.

- Nelson S.M., Dosenbach N.U., Cohen A.L., Wheeler M.E., Schlaggar B.L. & Petersen S.E. 2010. Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct. Funct.*, 214: (5-6) 669-680.
- O'Sullivan K., Newman E.F. 2014. Neuropsychological impairments in panic disorder: a systematic review. *J. Affect. Disord.*, 167: 268-284.
- Ochsner K.N., Gross J.J. 2005. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci.*, 9: (5) 242-249.
- Okamura N., Hashimoto K., Iyo M., Shimizu E., Dempfle A., Friedel S. & Reinscheid R.K. 2007. Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 31: (7) 1444-1448.
- Okamura N., Reinscheid R.K. 2007. Neuropeptide S: a novel modulator of stress and arousal. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 10: (3) 221-226.
- Olafsson R.P., Smari J., Guethmundsdottir F., Olafsdottir G., Harethardottir H.L. & Einarsson S.M. 2011. Self reported attentional control with the Attentional Control Scale: factor structure and relationship with symptoms of anxiety and depression. *J. Anxiety Disord.*, 25: (6) 777-782.
- Oldfield R.C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9: (1) 97-113.
- Onur O.A., Walter H., Schlaepfer T.E., Rehme A.K., Schmidt C., Keysers C., Maier W. & Hurlmann R. 2009. Noradrenergic enhancement of amygdala responses to fear. *Soc. Cogn Affect. Neurosci.*, 4: (2) 119-126.
- Pacheco-Unguetti A.P., Acosta A., Callejas A. & Lupianez J. 2010. Attention and anxiety: different attentional functioning under state and trait anxiety. *Psychol. Sci.*, 21: (2) 298-304.
- Pacheco-Unguetti A.P., Acosta A., Marques E. & Lupianez J. 2011. Alterations of the attentional networks in patients with anxiety disorders. *J. Anxiety Disord.*, 25: (7) 888-895.
- Pannekoek J.N., van der Werff S.J., Stein D.J. & van der Wee N.J. 2013a. Advances in the neuroimaging of panic disorder. *Hum. Psychopharmacol. Clin Exp*, 28: 608-611.
- Pannekoek J.N., Veer I.M., van Tol M.J., van der Werff S.J., Demenescu L.R., Aleman A., Veltman D.J., Zitman F.G., Rombouts S.A. & van der Wee N.J. 2013b. Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity. *J. Affect. Disord.*, 145: (1) 29-35.
- Parente A.C.B.V., Garcia-Leal C., Del-Ben C.M., Guimaraes F.S. & Graeff F.G. 2005. Subjective and neurovegetative changes in healthy volunteers and panic patients performing simulated public speaking. *Eur Neuropsychopharm*, 15: (6) 663-671.

- Patriat R., Molloy E.K., Meier T.B., Kirk G.R., Nair V.A., Meyerand M.E., Prabhakaran V. & Birn R.M. 2013. The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: a comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *Neuroimage*, 78: 463-473.
- Pauli P., Dengler W., Wiedemann G., Montoya P., Flor H., Birbaumer N. & Buchkremer G. 1997. Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *J. Abnorm. Psychol.*, 106: (2) 213-220.
- Petersen S.E., Posner M.I. 2012. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu. Rev. Neurosci.*, 35: 73-89.
- Pfleiderer B., Berse T., Stroux D., Ewert A., Konrad C. & Gerlach A.L. 2014. Internal focus of attention in anxiety-sensitive females up-regulates amygdala activity: an fMRI study. *J. Neural Transm. (Vienna.)*, 121: (11) 1417-1428.
- Pfleiderer B., Zinkirciran S., Arolt V., Heindel W., Deckert J. & Domschke K. 2007. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World J. Biol. Psychiatry*, 8: (4) 269-272.
- Phan K.L., Fitzgerald D.A., Nathan P.J., Moore G.J., Uhde T.W. & Tancer M.E. 2005. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*, 57: (3) 210-219.
- Phelps E., LeDoux J.E. 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48: (2) 175-187.
- Pillay S.S., Gruber S.A., Rogowska J., Simpson N. & Yurgelun-Todd D.A. 2006. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *J. Affect. Disord.*, 94: (1-3) 173-181.
- Pollatos O., Schandry R., Auer D.P. & Kaufmann C. 2007. Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. *Brain Res.*, 1141: 178-187.
- Posner M.I., Petersen S.E. 1990. The Attention System of the Human Brain. *Annu. Rev. Neurosci.*, 13: 25-42.
- Posner M.I., Rothbart M.K. 2007. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu. Rev. Psychol.*, 58: 1-23.
- Postuma R.B., Dagher A. 2006. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb. Cortex*, 16: (10) 1508-1521.
- Power J.D., Barnes K.A., Snyder A.Z., Schlaggar B.L. & Petersen S.E. 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59: (3) 2142-2154.
- 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.*, 25: (5) 340-348.

Pulga A., Ruzza C., Rizzi A., Guerrini R. & Calo G. 2012. Anxiolytic- and panicolytic-like effects of Neuropeptide S in the mouse elevated T-maze. *Eur. J. Neurosci.*, 36: (11) 3531-3537.

Purcell R., Maruff P., Kyrios M. & Pantelis C. 1998. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55: (5) 415-423.

Quide Y., Witteveen A.B., El-Hage W., Veltman D.J. & Olf M. 2012. Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 36: (1) 626-644.

Rack-Gomer A.L., Liao J. & Liu T.T. 2009. Caffeine reduces resting-state BOLD functional connectivity in the motor cortex. *Neuroimage.*, 46: (1) 56-63.

Raczka K.A., Gartmann N., Mechias M.L., Reif A., Buchel C., Deckert J. & Kalisch R. 2010. A neuropeptide S receptor variant associated with overinterpretation of fear reactions: a potential neurogenetic basis for catastrophizing. *Mol. Psychiatry*, 15: (11) 1045, 1067-1045, 1074.

Raichle M.E., Gusnard D.A. 2002. Appraising the brain's energy budget. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99: (16) 10237-10239.

Reif A., Richter J., Straube B., Hofler M., Lueken U., Gloster A.T., Weber H., Domschke K., Fehm L., Strohle A., Jansen A., Gerlach A., Pyka M., Reinhardt I., Konrad C., Wittmann A., Pfleiderer B., Alpers G.W., Pauli P., Lang T., Arolt V., Wittchen H.U., Hamm A., Kircher T. & Deckert J. 2014. MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy. *Mol. Psychiatry*, 19: (1) 122-128.

Reinecke A., Filippini N., Berna C., Western D.G., Hanson B., Cooper M.J., Taggart P. & Harmer C.J. 2015. Effective emotion regulation strategies improve fMRI and ECG markers of psychopathology in panic disorder: implications for psychological treatment action. *Transl. Psychiatry*, 5: e673.

Reinecke A., Thilo K., Filippini N., Croft A. & Harmer C.J. 2014. Predicting rapid response to cognitive-behavioural treatment for panic disorder: the role of hippocampus, insula, and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav. Res. Ther.*, 62: 120-128.

Reinholdt-Dunne M.L., Mogg K. & Bradley B.P. 2009. Effects of anxiety and attention control on processing pictorial and linguistic emotional information. *Behav. Res. Ther.*, 47: (5) 410-417.

Reinholdt-Dunne M.L., Mogg K. & Bradley B.P. 2013. Attention control: relationships between self-report and behavioural measures, and symptoms of anxiety and depression. *Cogn Emot.*, 27: (3) 430-440.

- Reinscheid R.K., Xu Y.L. 2005. Neuropeptide S as a novel arousal promoting peptide transmitter. *FEBS J.*, 272: (22) 5689-5693.
- Reiss S., Peterson R., Gursky D.M. & McNally R.J. 1986. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*, 24: (1) 1-8.
- Renda G., Committeri G., Zimarino M., Di N.M., Tatasciore A., Ruggieri B., Ambrosini E., Viola V., Antonucci I., Stuppia L. & De C.R. 2015. Genetic determinants of cognitive responses to caffeine drinking identified from a double-blind, randomized, controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 25: (6) 798-807.
- Retey J.V., Adam M., Khatami R., Luhmann U.F., Jung H.H., Berger W. & Landolt H.P. 2007. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 81: (5) 692-698.
- Richey J.A., Keough M.E. & Schmidt N.B. 2012. Attentional control moderates fearful responding to a 35% CO₂ challenge. *Behav. Ther.*, 43: (2) 285-299.
- Rizzi A., Vergura R., Marzola G., Ruzza C., Guerrini R., Salvadori S., Regoli D. & Calo G. 2008. Neuropeptide S is a stimulatory anxiolytic agent: a behavioural study in mice. *Br. J. Pharmacol.*, 154: (2) 471-479.
- Robbins T.W., Arnsten A.F. 2009. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu. Rev. Neurosci.*, 32: 267-287.
- Robbins T.W. 1997. Arousal systems and attentional processes. *Biological Psychology*, 45: (1) 57-71.
- Rogers P.J., Hohoff C., Heatherley S.V., Mullings E.L., Maxfield P.J., Evershed R.P., Deckert J. & Nutt D.J. 2010. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacology*, 35: (9) 1973-1983.
- Rueda M.R., Rothbart M.K., McCandliss B.D., Saccomanno L. & Posner M.I. 2005. Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102: (41) 14931-14936.
- Sakai Y., Kumano H., Nishikawa M., Sakano Y., Kaiya H., Imabayashi E., Ohnishi T., Matsuda H., Yasuda A., Sato A., Diksic M. & Kuboki T. 2006. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*, 33: (1) 218-226.
- Samuels E.R., Szabadi E. 2008. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr. Neuropharmacol.*, 6: (3) 254-285.
- Sara S.J., Bouret S. 2012. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*, 76: (1) 130-141.

- Schandry R. 1981. Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, 18: (4) 483-488.
- Schmidt N.B., Lerew D.R. & Trakowski J.H. 1997. Body vigilance in panic disorder: Evaluating attention to bodily perturbations. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 65: (2) 214-220.
- Schmidt N.B., Trakowski J.H. 1999. Attentional Focus and Fearful Responding in Patients With Panic Disorder During a 35 % CO₂ Challenge. *Behav Ther*, 30: 623-640.
- Schulz S., Arning L., Pinnow M., Eppelen J.T. & Beste C. 2012. N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit (GRIN2B) gene variation is associated with alerting, but not with orienting and conflicting in the Attention Network Test. *Neuropharmacology*, 63: (2) 259-265.
- Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L. & Greicius M.D. 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.*, 27: (9) 2349-2356.
- Shear M.K., Vander B.J., Rucci P., Endicott J., Lydiard B., Otto M.W., Pollack M.H., Chandler L., Williams J., Ali A. & Frank D.M. 2001. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress. Anxiety*, 13: (4) 166-178.
- Shields G.S., Moons W.G., Tewell C.A. & Yonelinas A.P. 2016. The effect of negative affect on cognition: Anxiety, not anger, impairs executive function. *Emotion*, 16: (6) 792-797.
- Shin Y.W., Dzemidzic M., Jo H.J., Long Z., Medlock C., Dydak U. & Goddard A.W. 2013. Increased resting-state functional connectivity between the anterior cingulate cortex and the precuneus in panic disorder: resting-state connectivity in panic disorder. *J. Affect. Disord.*, 150: (3) 1091-1095.
- Shirer W.R., Ryali S., Rykhlevskaia E., Menon V. & Greicius M.D. 2012. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb. Cortex*, 22: (1) 158-165.
- Si W., Aluisio L., Okamura N., Clark S.D., Fraser I., Sutton S.W., Bonaventure P. & Reinscheid R.K. 2010. Neuropeptide S stimulates dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex. *J. Neurochem.*, 115: (2) 475-482.
- Sladky R., Hoflich A., Kublbock M., Kraus C., Baldinger P., Moser E., Lanzenberger R. & Windischberger C. 2015. Disrupted effective connectivity between the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder during emotion discrimination revealed by dynamic causal modeling for fMRI. *Cereb. Cortex*, 25: (4) 895-903.
- Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L., Glahn D.C., Fox P.M., Mackay C.E., Filippini N., Watkins K.E., Toro R., Laird A.R. & Beckmann C.F. 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 106: (31) 13040-13045.
- Sobanski T., Wagner G. 2017. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World J. Psychiatry*, 7: (1) 12-33.

- Sridharan D., Levitin D.J. & Menon V. 2008. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 105: (34) 12569-12574.
- Stein M.B., Simmons A.N., Feinstein J.S. & Paulus M.P. 2007. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am. J. Psychiatry*, 164: (2) 318-327.
- Stewart S.H., Buffett-Jerrott S.E. & Kokaram R. 2001. Heartbeat awareness and heart rate reactivity in anxiety sensitivity: a further investigation. *J. Anxiety. Disord.*, 15: (6) 535-553.
- Sturm W., Willmes K. 2001. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage*, 14: (1 Pt 2) S76-S84.
- Sütterlin S., Schulz S.M., Stumpf T., Pauli P. & Vögele C. 2013. Enhanced cardiac perception is associated with increased susceptibility to framing effects. *Cogn Sci*, 37: (5) 922-935.
- Sylvester C.M., Corbetta M., Raichle M.E., Rodebaugh T.L., Schlaggar B.L., Sheline Y.I., Zorumski C.F. & Lenze E.J. 2012. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends Neurosci.*, 35: (9) 527-535.
- Szabadi E. 2013. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J. Psychopharmacol.*, 27: (8) 659-693.
- Tal O., Diwakar M., Wong C.W., Olafsson V., Lee R., Huang M.X. & Liu T.T. 2013. Caffeine-Induced Global Reductions in Resting-State BOLD Connectivity Reflect Widespread Decreases in MEG Connectivity. *Front Hum. Neurosci.*, 7: 63.
- Tang Y.Y., Ma Y., Wang J., Fan Y., Feng S., Lu Q., Yu Q., Sui D., Rothbart M.K., Fan M. & Posner M.I. 2007. Short-term meditation training improves attention and self-regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 104: (43) 17152-17156.
- Tang Y.Y., Posner M.I. 2009. Attention training and attention state training. *Trends Cogn Sci.*, 13: (5) 222-227.
- Taylor C.T., Aupperle R.L., Flagan T., Simmons A.N., Amir N., Stein M.B. & Paulus M.P. 2013. Neural correlates of a computerized attention modification program in anxious subjects. *Soc. Cogn Affect. Neurosci.*, 1-9.
- Taylor K.S., Seminowicz D.A. & Davis K.D. 2009. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum. Brain Mapp.*, 30: (9) 2731-2745.
- Taylor P.A., Saad Z.S. 2013. FATCAT: (an efficient) Functional and Tractographic Connectivity Analysis Toolbox. *Brain Connect.*, 3: (5) 523-535.
- Telch M.J., Silverman A. & Schmidt N.B. 1996. Effects of anxiety sensitivity and perceived control on emotional responding to caffeine challenge. *J Anxiety Disord*, 10: (1) 21-35.

Terburg D., Morgan B.E., Montoya E.R., Hooge I.T., Thornton H.B., Hariri A.R., Panksepp J., Stein D.J. & van H.J. 2012. Hypervigilance for fear after basolateral amygdala damage in humans. *Transl. Psychiatry*, 2: e115.

Thayer J.F., Lane R.D. 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J. Affect. Disord.*, 61: (3) 201-216.

Thimm M., Kircher T., Kellermann T., Markov V., Krach S., Jansen A., Zerres K., Eggermann T., Stocker T., Shah N.J., Nothen M.M., Rietschel M., Witt S.H., Mathiak K. & Krug A. 2011. Effects of a CACNA1C genotype on attention networks in healthy individuals. *Psychological Medicine*, 41: (7) 1551-1561.

Thimm M., Krug A., Kellermann T., Markov V., Krach S., Jansen A., Zerres K., Eggermann T., Stocker T., Shah N.J., Nothen M.M., Rietschel M. & Kircher T. 2010. The effects of a DTNBP1 gene variant on attention networks: an fMRI study. *Behavioral and Brain Functions*, 6.

Thomas S.J., Gonsalvez C.J. & Johnstone S.J. 2014. How specific are inhibitory deficits to obsessive-compulsive disorder? A neurophysiological comparison with panic disorder. *Clin. Neurophysiol.*, 125: (3) 463-475.

Torgersen S. 1983. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 40: (10) 1085-1089.

Tortella-Feliu M., Morillas-Romero A., Balle M., Bornas X., Llabres J. & Pacheco-Unguetti A.P. 2014. Attentional control, attentional network functioning, and emotion regulation styles. *Cogn Emot.*, 28: (5) 769-780.

Tsankova N., Renthal W., Kumar A. & Nestler E.J. 2007. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8: (5) 355-367.

Tuescher O., Protopopescu X., Pan H., Cloitre M., Butler T., Goldstein M., Root J.C., Engeli A., Furman D., Silverman M., Yang Y., Gorman J., LeDoux J., Silbersweig D. & Stern E. 2011. Differential activity of subgenual cingulate and brainstem in panic disorder and PTSD. *J. Anxiety Disord.*, 25: (2) 251-257.

Tupak S.V., Reif A., Pauli P., Dresler T., Herrmann M.J., Domschke K., Jochum C., Haas E., Baumann C., Weber H., Fallgatter A.J., Deckert J. & Ehlis A.C. 2013. Neuropeptide S receptor gene: fear-specific modulations of prefrontal activation. *Neuroimage*, 66: 353-360.

Uddin L.Q., Kinnison J., Pessoa L. & Anderson M.L. 2014. Beyond the tripartite cognition-emotion-interoception model of the human insular cortex. *J. Cogn Neurosci*, 26: (1) 16-27.

van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E. 2010. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 20: (8) 519-534.

van den Heuvel O.A., Veltman D.J., Groenewegen H.J., Witter M.P., Merckelbach J., Cath D.C., van Balkom A.J., van O.P. & van D.R. 2005. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62: (8) 922-933.

- Van der Does W.A.J., Antony M.M., Ehlers A. & Barsky A.J. 2000. Heartbeat perception in panic disorder: a reanalysis. *Behav. Res. Ther.*, 38: (1) 47-62.
- Van Dijk K.R., Sabuncu M.R. & Buckner R.L. 2012. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*, 59: (1) 431-438.
- van Wingen G.A., Tendolkar I., Urner M., van Marle H.J., Denys D., Verkes R.J. & Fernandez G. 2014. Short-term antidepressant administration reduces default mode and task-positive network connectivity in healthy individuals during rest. *Neuroimage*, 88: 47-53.
- Weber H., Richter J., Straube B., Lueken U., Domschke K., Schartner C., Klauke B., Baumann C., Pane-Farre C., Jacob C.P., Scholz C.J., Zwanzger P., Lang T., Fehm L., Jansen A., Konrad C., Fydrich T., Wittmann A., Pfeleiderer B., Strohle A., Gerlach A.L., Alpers G.W., Arolt V., Pauli P., Wittchen H.U., Kent L., Hamm A., Kircher T., Deckert J. & Reif A. 2016. Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. *Mol. Psychiatry*, 21: (6) 813-822.
- Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. 2012. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.*, 2: (3) 125-141.
- Wiest G., Lehner-Baumgartner E. & Baumgartner C. 2006. Panic attacks in an individual with bilateral selective lesions of the amygdala. *Arch. Neurol.*, 63: (12) 1798-1801.
- Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jonsson B., Olesen J., Allgulander C., Alonso J., Faravelli C., Fratiglioni L., Jennum P., Lieb R., Maercker A., van O.J., Preisig M., Salvador-Carulla L., Simon R. & Steinhausen H.C. 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21: (9) 655-679.
- Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig W. 1997. *SKID-I, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Wolfensberger S.P., Veltman D.J., Hoogendijk W.J., Boomsma D.I. & de Geus E.J. 2008. Amygdala responses to emotional faces in twins discordant or concordant for the risk for anxiety and depression. *Neuroimage*, 41: (2) 544-552.
- Wölk J., Sütterlin S., Koch S., Vögele C. & Schulz S.M. 2014. Enhanced cardiac perception predicts impaired performance in the Iowa Gambling Task in patients with panic disorder. *Brain Behav.*, 4: (2) 238-246.
- Wong C.W., Olafsson V., Tal O. & Liu T.T. 2012. Anti-correlated networks, global signal regression, and the effects of caffeine in resting-state functional MRI. *Neuroimage*, 63: (1) 356-364.
- Xu Y.L., Gall C.M., Jackson V.R., Civelli O. & Reinscheid R.K. 2007. Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain. *J. Comp Neurol.*, 500: (1) 84-102.

- Xu Y.L., Reinscheid R.K., Huitron-Resendiz S., Clark S.D., Wang Z., Lin S.H., Brucher F., Zeng J., Ly N.K., Henriksen S.J., de Lecea L. & Civelli O. 2004. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*, 43: (4) 487-497.
- Yan C., Liu D., He Y., Zou Q., Zhu C., Zuo X., Long X. & Zang Y. 2009. Spontaneous brain activity in the default mode network is sensitive to different resting-state conditions with limited cognitive load. *PLoS. One.*, 4: (5) e5743.
- Yanaka H.T., Saito D.N., Uchiyama Y. & Sadato N. 2010. Neural substrates of phasic alertness: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Res.*, 68: (1) 51-58.
- Yang Y., Kircher T. & Straube B. 2014. The neural correlates of cognitive behavioral therapy: recent progress in the investigation of patients with panic disorder. *Behav. Res. Ther.*, 62: 88-96.
- Yoris A., Esteves S., Couto B., Melloni M., Kichic R., Cetkovich M., Favaloro R., Moser J., Manes F., Ibanez A. & Sedeno L. 2015. The roles of interoceptive sensitivity and metacognitive interoception in panic. *Behav. Brain Funct.*, 11: 14.
- Zhao X.H., Wang P.J., Li C.B., Hu Z.H., Xi Q., Wu W.Y. & Tang X.W. 2007. Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur. J. Radiol.*, 63: (3) 373-378.
- Zwanzger P., Domschke K. & Bradwejn J. 2012. Neuronal network of panic disorder: the role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depress. Anxiety.*, 29: (9) 762-774.

Anhang

Anhang 1 Probandeninstruktion Aufgabe im Scanner

Im Scanner werden Ihnen über eine Videobrille verschiedene Zeichen gezeigt. Richten Sie während der gesamten Aufgabe Ihren Blick auf das kleine Kreuz in der Mitte des Bildschirms. Von Zeit zu Zeit erscheint entweder oberhalb oder unterhalb dieses Kreuzes ein Pfeilmuster mit fünf Pfeilen:



Die äußeren Pfeile können dabei in die gleiche Richtung wie der mittlere Pfeil zeigen oder in die entgegengesetzte Richtung. Ihre Aufgabe besteht darin, auf die rechte Taste zu drücken, wenn der mittlere Pfeil nach rechts zeigt, und auf die linke Taste zu drücken, wenn der mittlere Pfeil nach links zeigt. In unregelmäßigen Zeitabständen erscheinen kleine Sternchen, die das nächste Pfeilmuster bzw. dessen Position ankündigen. Lassen Sie sich von diesen Hinweisen leiten.

Versuchen Sie bitte so schnell und so sorgfältig wie möglich zu reagieren.

Im Anschluss an diese Aufgabe möchten wir eine sogenannte Ruhe-Messung durchführen. Diese dauert ca. 10 Minuten. In dieser Zeit müssen Sie keine Aufgabe erledigen. Bleiben Sie bitte einfach entspannt liegen und halten Sie die Augen geöffnet. Es ist dabei wichtig, dass Sie nicht einschlafen!

Bleiben Sie, solange Sie im Scanner sind, bitte ruhig liegen, da sonst die Messgenauigkeit gestört wird. Vermeiden Sie insbesondere Bewegungen mit dem Kopf.

Anhang 2 Fragebogen zur Ruhemessung:

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die Ruhe-Messung, also die Messung während der Sie keine Aufgabe erledigen mussten. Bitte geben Sie jeweils an, welche Aussagen am ehesten auf Sie zutrifft:

Während der Ruhe-Messungen war ich

- Sehr müde
- Müde
- Neutral
- Wach
- Sehr wach

Während der Ruhe-Messungen war ich

- Sehr angespannt
- Angespannt
- Neutral
- Entspannt
- Sehr entspannt

Während der Ruhe-Messung

- Konnte ich mich leicht wach halten
- Konnte ich mich schwer wach halten
- Kann ich nicht sicher sagen, ob ich eingeschlafen bin
- Bin ich kurz eingeschlafen

Während der Ruhe-Messung habe ich nachgedacht über

- Habe ich an nichts Bestimmtes gedacht
- Habe ich Pläne gemacht
- Habe ich über aktuelle Probleme gegrübelt
- Habe ich über das Experiment mit den Pfeilen nachgedacht
- Anderes: _____

Anhang 3 Probandeninstruktion „Mental Tracking Task“

Im folgenden Teil des Experiments geht es um die Wahrnehmung Ihres Herzschlags. Man weiß aus Studien, dass Menschen sich in der Fähigkeit unterscheiden, ihren Herzschlag akkurat einzuschätzen. Die Bedeutung und Funktion dieser Fähigkeit ist jedoch noch weitestgehend unbekannt.

Ihre Aufgabe im Folgenden ist es anhand von Körpersignalen und körperlichen Empfindungen Ihren Herzschlag möglichst akkurat zu schätzen. Es wird einige verschieden lange Abschnitte geben, in denen Sie versuchen sollen, Ihre Herzschläge (für sich) zu zählen. Sie dürfen dabei nicht Ihren Puls fühlen oder die Luft anhalten, atmen Sie ganz entspannt weiter und bleiben Sie ruhig sitzen. Schließen Sie Ihre Augen. Zählen Sie nur die Herzschläge, bei denen Sie sich sicher sind.

Bei einigen Abschnitten werde ich Sie bitten, die Zeit in Sekunden zu schätzen. Versuchen Sie auch diese Angaben so genau wie möglich zu machen.

Anhang 4 Messprotokoll (Mental Tracking Task)

Proband:

Datum:

Uhrzeit:

Wichtig:

- Pulsgurt vorher leicht anfeuchten (bei längerer Sitzung, ggf. Elektronengel verwenden)
- „Legen Sie den Gurt so um die Brust, dass er bei Herren unter dem Brustmuskel, bei Damen unter dem Brustansatz sitzt“
- Armbanduhr ausziehen lassen
- Länge der Intervalle nicht angeben und verdeckt halten!
- „Es beginnt immer mit einer kurzen Ruheperiode in der Sie bitte bereits die Augen schließen und sich auf Ihren Herzschlag konzentrieren sollen; ich sage dann, wenn Sie beginnen sollen zu zählen“

| Phase | Herz / Zeit | Dauer | Herzschläge / Zeit | |
|-------|-----------------|--|--------------------|----------|
| | | | Gezählt | Gemessen |
| | Ruhe->Los | 60 Sek | | |
| 1 | Herz (Training) | 20 Sek | | |
| | Zuversicht? | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 | | |
| | Ruhe->Los | 30 Sek | | |
| 2 | Herz | 35 Sek | | |
| | Pause | 30 Sek | | |
| 3 | Herz | 25 Sek | | |
| | Pause | 30 Sek | | |
| 4 | Herz | 45 Sek | | |
| | Zuversicht? | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 | | |
| | Ruhe->Los | 30 Sek | | |
| 5 | Zeit | 23 Sek | | |
| | Pause | 30 Sek | | |
| 6 | Zeit | 56 Sek | | |
| | Pause | 30 Sek | | |
| 7 | Zeit | 40 Sek | | |
| | Zuversicht? | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 | | |
| | Ruhe->Los | 30 Sek | | |
| 8 | Herz | 23 Sek | | |
| | Pause | 30 Sek | | |
| 9 | Herz | 56 Sek | | |
| | Pause | 30 Sek | | |
| 10 | Herz | 35 Sek | | |
| | Zuversicht? | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 | | |
| 11 | HRV | 5 Min | | |

Danksagung

Ich bedanke mich bei Katharina Domschke für die Möglichkeit der Promotion in einer erstklassigen Arbeitsgruppe. Ich bedanke mich für ihren wissenschaftlichen Blick, ihre unglaublich ausdauernde positive Art, für zahllose detaillierte Rückmeldungen und für den nötigen Rückhalt in allen Phasen der Promotion.

Ich bedanke mich bei Paul Pauli für die Möglichkeit und Unterstützung während der Promotion, für sein zeitliches Engagement und seine professionelle Hilfe.

Ich bedanke mich bei Susanne Neufang für ein offenes Ohr und viele Diskussionen, für zahllose erlernte Fertigkeiten und wissenschaftliche Lektionen, für alles was mit dem bildgebenden Teil der Arbeit zu tun.

Ich bedanke mich bei Peter Klaver für seine Betreuung und die Möglichkeiten während meines Studiums in Zürich und für Handwerkszeug und vaardigheden, die ich beim ihm gelernt habe und dass er mir auch während der Promotion hilfreich erhalten blieb.

Ich bedanke mich bei der Abteilung für Neuroradiologie für die unkomplizierte und kooperative Zusammenarbeit, die die vielen Messungen ermöglicht hat. Ich bedanke mich hier besonders bei György Homola für die harmonische organisatorische und technische Unterstützung und seinen zeitintensiven Einsatz. Bei Johannes Nowak bedanke ich mich für seine medizinische Expertise bei der Begutachtung der Daten.

Ich bedanke mich herzlich bei Christiane Ziegler und Carola Gagel für die sehr, sehr gute Biologie und bei Miriam Schiele für die Unterstützung bei der Rekrutierung. Ich bedanke mich bei Agnieszka Gajewska für die Unterstützung beim Ankommen in Würzburg, für die gute Zusammenarbeit beim Panther, und eine schöne Zeit. Bei Andrea Gehrmann bedanke ich mich für die Unterstützung unserer Studie in der Angstambulanz.

Ich bedanke mich bei Marina Mahr für eine herzliche und intensive Zeit in 160, einen wahrlichen Haufen Erinnerungen und letztendlich die perfekte Synchronisation. Ich danke dir auch als Kollegin, denn ohne Dich wäre der Panther niemals geglückt. Vielen Dank für die liebevolle Art mit der Du Dich allem in der Studie gewidmet hast vom Flyer bis zu jedem Patienten, den Du durch die Stufen der Wendeltreppe begleitet hast.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, bei meiner Frau Elena und unserer Tochter Paula, die immer für mich da waren.

Lebenslauf M. Geiger

Publikationen M. Geiger

Geiger, M. J., Neufang, S., Stein, D. J., & Domschke, K. (2014). Arousal and the attentional network in panic disorder. *Hum.Psychopharmacol*, 29, 599-603.

Geiger, M. J., Domschke, K., Ipser, J., Hattingh, C., Baldwin, D. S., Lochner, C., Stein, D. J. (2015). Altered executive control network resting-state connectivity in social anxiety disorder. *World J.Biol.Psychiatry*, 1-11.

Neufang, S., Geiger, M. J., Homola, G. A., Mahr, M., Akhrif, A., Nowak, J., Reif, J., Romanos, M., Deckert, J., Solymosi, L., Domschke, K. (2015). Modulation of prefrontal functioning in attention systems by *NPSR1* gene variation. *Neuroimage*, 114, 199-206.

Xiu, D., Geiger, M. J., & Klaver, P. (2015). Emotional face expression modulates occipital-frontal effective connectivity during memory formation in a bottom-up fashion. *Frontieres Behavioral Neuroscience*, 9, 90.

Geiger, M. J., Domschke, K., Homola, G. A., Schulz, S. M., Nowak, J., Akhrif, A., Pauli, P., Deckert, J., Neufang, S. (2016). *ADORA2A* genotype modulates interoceptive and exteroceptive processing in a fronto-insular network. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, 26, 1274-1285.

Geiger, M. J., O'Gorman, T. R., & Klaver, P. (2016). Inter-hemispheric connectivity in the fusiform gyrus supports memory consolidation for faces. *European Journal of Neuroscience*, 43, 1137-1145.

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk aus dem Gleichgewicht - Ein ‚imaging genetics‘ Modell der Panikstörung [Disturbances in the homeostasis of the attentional network – an imaging genetics model of panic disorder] is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation Das neuronale Aufmerksamkeitsnetzwerk aus dem Gleichgewicht - Ein ‚imaging genetics‘ Modell der Panikstörung [Disturbances in the homeostasis of the attentional network – an imaging genetics model of panic disorder] eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift